



# **Panorama do Tratamento de Efluentes de Indústria Farmacêutica**

**Lucas Vianna Amiel**

## **Monografia em Química Industrial**

**Orientador:**

**Prof<sup>a</sup>. Isabelli Dias Bassin, D.Sc.**

**Coorientador:**

**Prof. Ronei de Almeida, M.Sc.**

**Dezembro de 2019**

# PANORAMA DO TRATAMENTO DE EFLUENTES DE INDÚSTRIA FARMACÊUTICA

*Lucas Vianna Amiel*

Monografia em Química Industrial submetida ao corpo docente da Escola de Química, como parte dos requisitos necessários à obtenção do grau de bacharel em Química Industrial.

Aprovado por:

---

Daniel Tinôco, M.Sc.

---

Fernanda Gaioto, M. Sc.

Orientado por:

---

Isabelli Dias Bassin, D.Sc.

---

Ronei de Almeida, M.Sc.

Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Dezembro de 2019

## **Agradecimentos**

Agradeço a Deus por ser a base de tudo e sem ele nada disso seria possível. Por sempre me manter protegido e também por todas as bênçãos em minha vida.

Aos meus pais, Marta e Fernando, por todo o amor, carinho e suporte. Não seria possível concluir a Graduação sem o apoio infinito de vocês. Tudo que tenho na minha vida devo a vocês.

Aos meus irmãos, João Matheus e Pedro, por todo apoio mesmo morando do outro lado do mundo.

A todos os meus amigos da Escola de Química pelos momentos e memórias criadas nessa longa jornada de graduação. Agradeço em especial ao Rodrigo e Karine amizades que levarei para a vida.

Aos meus orientadores, professores Isabelli e Ronei, pela paciência, compreensão e ajuda na realização desse trabalho.

Resumo da Monografia apresentada à Escola de Química como parte dos requisitos necessários à obtenção do grau de bacharel em Química Industrial.

## **PANORAMA DO TRATAMENTO DE EFLUENTES DE INDÚSTRIA FARMACÊUTICA**

Lucas Vianna Amiel

Dezembro, 2019

Orientadores: Prof<sup>ª</sup>. Isabelli Dias Bassin, D.Sc.

Prof. Ronei de Almeida, M. Sc.

Compostos farmacêuticos são usados de maneira a melhorar a qualidade de vida da população mundial, mas esses compostos podem contaminar os corpos hídricos de diversas maneiras, seja pela descarga de efluentes não tratados de indústrias farmacêuticas ou pelo uso comum de medicamentos. Esses fármacos atingem os corpos hídricos ocasionando problemas aos seres vivos expostos. Problemas como feminização de peixes e jacarés, e desenvolvimento de bactérias super-resistentes a antibióticos têm sido relatados. Diante da relevância desse tema, este trabalho apresenta um panorama acerca dos fármacos e dos processos de produção da indústria farmacêutica; uma apresentação dos impactos dos fármacos no meio ambiente; uma discussão das legislações ambientais no Brasil e de outros países; uma abordagem nos tipos de tratamentos biológicos e nas tecnologias avançadas utilizadas no processamento dos efluentes industriais do setor farmacêutico e por fim possíveis combinações entre os tratamentos biológicos e as tecnologias avançadas. A partir dessa revisão bibliográfica, pôde-se concluir que o Brasil necessita de legislações específicas relacionadas ao descarte de efluentes do setor farmacêutico. Os Processos Oxidativos Avançados obtiveram boas eficiências na remoção de diversos fármacos e os efluentes tratados por sistemas biológicos necessitam de uma etapa pós-tratamento para remoção completa dos fármacos.

# Sumário

1. Introdução .....	1
2. Objetivos .....	4
2.1 Objetivo Geral .....	4
2.2 Objetivos Específicos .....	4
3. Revisão Bibliográfica .....	5
3.1 Fármacos .....	5
3.1.1 Síntese Química .....	6
3.1.2 Fermentação .....	7
3.1.3 Extração .....	7
3.1.4 Formulação .....	8
3.1.5 Composições Típicas de Efluentes Farmacêuticos .....	8
3.2 Impactos Ambientais .....	10
3.3 Legislação Ambiental .....	12
4. Processos Biológicos de Tratamento de Efluentes Farmacêuticos .....	16
4.1 Processos Aeróbios .....	17
4.1.1 Processo Convencional de Lodos Ativos (LA).....	18
4.1.2 Reator de Batelada Sequencial (RBS).....	20
4.1.3 Biorreator com Biofilme integrado com Lodo Ativo .....	22
4.2 Processos Anaeróbios .....	24
4.2.1 Reator Anaeróbio de Fluxo Ascendente com Manta de Lodo (UASB).....	25
4.2.2 Reator Anaeróbio de Batelada Sequencial (An-RBS).....	27
4.3 Vantagens e Desvantagens dos Processos Biológicos .....	29
4.4 Estudos de Sistemas Biológicos Utilizados no Tratamento de Efluentes Farmacêuticos...	30

5. Sistemas Avançados de Remoção de Compostos Farmacêuticos .....	31
5.1 Biorreatores com Membrana (MBR) .....	32
5.2 Processos Oxidativos Avançados .....	35
5.2.1 Fotólise de Peróxido de Hidrogênio ( $H_2O_2/UV$ ) .....	36
5.2.2 Fotocatálise heterogênea ( $TiO_2/UV$ ) .....	38
5.2.3 Fenton e foto-Fenton .....	39
5.3 Ozonização .....	41
5.4 Vantagens e Limitações dos Sistemas Avançados .....	43
5.5 Estudos de Processos Avançados Utilizados no Tratamento de Efluentes Farmacêuticos .....	44
6. Tecnologias Híbridas .....	45
6.1 Proposta de Tratamento de Efluentes Farmacêuticos .....	47
7. Conclusões e Sugestões .....	49
Referências .....	51

## ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 – Processo de Lodos Ativados .....	18
Figura 2 – Etapas de um Reator de Batelada Sequencial.....	20
Figura 3 –Biorreator com Biofilme integrado com Lodos Ativados .....	22
Figura 4 – Reator Anaeróbio de Fluxo Ascendente com Manta de Lodo.....	25
Figura 5 – Etapas de um Reator Anaeróbio de Batelada Sequencial .....	27
Figura 6 – Biorreator com módulos de membranas submersas.....	32
Figura 7 – Biorreator com módulos de membranas externo.....	33
Figura 8 – Tecnologia híbrida composta por um POA seguido de um processo biológico .....	45
Figura 9 - Tecnologia híbrida composta de um processo biológico seguido de um POA .....	46
Figura 10 - Tecnologia híbrida composta de foto-Fenton seguido de um An-RBS .....	47
Figura 11 - Tecnologia híbrida composta de um Biorreator com Biofilme Integrado com Lodo Ativado (IFAS) seguido da Fotólise do peróxido de hidrogênio .....	48

## ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1 - Composição de um Efluente do Processo de Síntese Química .....	9
Tabela 2 - Composição de um Efluente do Processo de Fermentação .....	9
Tabela 3 - Diretrizes de Limitações de Efluentes Farmacêuticos .....	14
Tabela 4 - Vantagens e Limitações dos Processos Biológicos .....	29
Tabela 5 - Estudos de Sistemas Biológicos Utilizados no Tratamento de Efluentes Farmacêuticos .....	30
Tabela 6 - Vantagens e Limitações dos Sistemas Avançados .....	43
Tabela 7 - Estudos de Processos Avançados Utilizados no Tratamento de Efluentes Farmacêuticos .....	44



## LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ANA- Agência Nacional das Águas

An-MBR – Biorreator com Membranas Anaeróbio

An-RBS - Reator em Batelada Sequencial Anaeróbio

CONAMA - Conselho Nacional do Meio Ambiente

COT – Carbono Orgânico Total

DBO – Demanda Bioquímica de Oxigênio

DQO – Demanda Química de Oxigênio

EEA - *European Environmental Agency*

IBAMA - Instituto Brasileiro do Meio Ambiente e dos Recursos Naturais

IFA- Insumo Farmacêutico Ativo

IFAS - *Integrated fixed film activated sludge*

LA – Lodo Ativado

MBR – *Membrane Bioreactor*

N- NH<sub>3</sub> – Nitrogênio Amoniacal

NKT - Nitrogênio de Kjeldahl Total

POAs – Processos Oxidativos Avançados

RBS - Reator em Batelada Sequencial

SDT – Sólidos Dissolvidos Totais

SMX - Sulfametoxazol

SST - Sólidos Suspensos Totais

UASB- *Upflow anaerobic sludge blanket*

USEPA - *United States Environmental Protection Agency*

UV - Radiação Ultravioleta

# 1. Introdução

A indústria farmacêutica é responsável por produzir medicamentos que tem a função de tratar sintomas, curar ou prevenir doenças. As atividades envolvidas na indústria farmacêutica englobam a pesquisa e desenvolvimento de novos medicamentos, produção e comercialização (GUPTA *et al.*, 2018).

Nos últimos anos, as indústrias farmacêuticas tiveram uma enorme contribuição no desenvolvimento econômico dos países, mas concomitantemente, os poluentes gerados pelas atividades do setor podem ser responsáveis por graves impactos ao meio ambiente (ANKUSH *et al.*, 2018) e o principal caminho de entrada desses poluentes ocorre através de descargas de águas residuais não tratadas ou tratadas de maneira ineficiente em corpos hídricos, normalmente rios e lagos (GADIPELLY *et al.*, 2014).

À qualidade dos recurso hídricos têm sido motivo de preocupação, tendo em vista que se trata de um recurso natural imprescindível e é utilizada em um largo espectro de atividades humanas, como o abastecimento público e industrial, a irrigação agrícola e também na produção de energia elétrica. Diante desse panorama, temas como o tratamento de efluentes visando a não contaminação de corpos hídricos vêm ganhando cada vez mais importância (MELO *et al.*, 2009).

A preocupação quanto à preservação aos recursos hídricos e ao risco potencial de contaminação da água de abastecimento público tem incentivado estudos com o objetivos de identificar e quantificar os poluentes para que se possa desenvolver tratamentos eficientes para removê-los. Sabe-se que os principais poluentes gerados pela indústria farmacêutica são compostos relacionados aos princípios ativos utilizados na formulação de medicamentos (GUPTA *et al.*, 2018).

“Insumo farmacêutico ativo (IFA), também denominado fármaco, ou simplesmente princípio ativo, é o componente farmacologicamente ativo destinado ao emprego em medicamentos”. (ANVISA, 2019). Ou seja, são as substâncias responsáveis pela ação terapêutica dos medicamentos utilizados no tratamento, cura ou prevenção de doenças.

Os IFAs são moléculas complexas com diferentes propriedades físicas e químicas. São considerados micropoluentes, pois são frequentemente encontrados na ordem de µg/L ou ng/L no ambiente aquático (GUPTA *et al.*, 2018). Esses compostos ativos são motivo de preocupação uma vez que são substâncias biologicamente ativas que podem desencadear efeitos tóxicos em organismos mesmo em baixas concentrações. Por esse motivo a presença desses princípios ativos em ambientes pode comprometer a biodiversidade e causar o desequilíbrio em ecossistemas (MELO *et al.*, 2009). Alguns exemplos descritos na literatura dos problemas causados pela exposição de seres vivos aos fármacos são a feminização de populações de peixes e jacarés devido aos estrogênios sintéticos e a quase extinção de três espécies de abutres devido ao fármaco diclofenaco (GUPTA *et al.*, 2018). Os impactos causados pelos compostos farmacêuticos também podem atingir os seres humanos e esses problemas estão relacionados aos estrogênios e alguns exemplos dos problemas causados são infertilidade em homens (EERTMANS *et al.*, 2003), o desenvolvimento de câncer de útero e mama em mulheres e má formação de recém nascidos (SWAN, 2008).

Uma maneira de minimizar esses impactos é a implementação de novas leis que definam limitações no descarte de efluentes de indústrias farmacêuticas em corpos hídricos. Em contrapartida, tecnologias eficazes precisam ser aplicadas para tratamento adequado desses efluentes. Neste contexto, os processos biológicos podem ser utilizados como meio de tratamento desse efluente. Outros meios de tratamento como os Biorreatores com Membranas, os Processos Oxidativos Avançados e Ozonização têm obtido eficácia na remoção de compostos farmacêuticos de efluentes líquidos (GADIPELLY *et al.*, 2014). Mais uma possibilidade de tratamento são as tecnologias híbridas que são utilizadas visando atingir a máxima eficiência de remoção dos contaminantes, uma vez que certos fármacos não são completamente removidos por tratamentos de estágio único (DEEGAN *et al.*, 2011).

Tendo em vista os impactos causados pela presença de fármacos no ambiente fica claro a importância de se realizar um levantamento de tecnologias que possam ser empregadas no tratamento de água residuárias contendo fármacos, e a partir dessas tecnologias criar rotas utilizando diferentes combinações dessas tecnologias com o objetivo de remoção total dos fármacos de efluentes.

Para facilitar a leitura e compreensão, este trabalho foi estruturado da seguinte forma: no capítulo 2 são apresentados os objetivos geral e específicos, no capítulo 3 é apresentado uma revisão da literatura, em que aspectos legais do descarte de efluente líquidos são abordados, bem como os impactos causados pelos fármacos. Posteriormente, no capítulo 4 discute-se os sistemas biológicos usados no tratamento de efluentes farmacêuticos divididos em processos aeróbios e anaeróbios. No capítulo 5 são apresentadas novas tecnologias utilizadas no tratamento de efluentes farmacêuticos. No capítulo 6 são apresentados as tecnologias híbridas, e por fim, no capítulo 7 as conclusões e sugestões do trabalho.

## **2. Objetivos**

### **2.1. Objetivo Geral**

Diante da problemática em relação ao descarte de efluentes contendo princípios ativos farmacêuticos, o objetivo geral desse trabalho foi realizar um levantamento dos sistemas biológicos convencionais de tratamento e das tecnologias avançadas utilizadas na remoção/destruição dos fármacos contidos nos efluentes industriais do setor farmacêutico.

### **2.2. Objetivos Específicos**

- Apresentar a problemática do descarte de efluentes com níveis consideráveis de fármacos em sua composição e seus impactos ambientais;
- Verificar as exigências no Brasil em relação ao descarte de efluentes contendo princípios ativos farmacêuticos e comparar com exigências de países mais desenvolvidos;
- Apresentar os Sistemas Biológicos Convencionais e os Processos Avançados utilizados de remoção de composto farmacêuticos de efluentes;
- Propor rotas de tratamento para remoção total dos fármacos em águas residuárias a partir dos dados obtidos da literatura revisada.

### 3. Revisão Bibliográfica

#### 3.1 Fármacos

O fármaco ou insumo farmacêutico ativo (IFA) ou simplesmente princípio ativo, é o componente farmacologicamente ativo destinado ao emprego em medicamentos (ANVISA, 2019). São compostos sintéticos ou naturais utilizados para prevenção, cura e tratamento de doenças em animais e em humanos. Seu consumo tem aumentado nas últimas décadas devido ao aumento populacional e também devido a pesquisa e desenvolvimento de novos medicamentos (GUPTA *et al.*, 2018).

Os fármacos são classificados de acordo com sua ação terapêutica, podendo ser antipiréticos, analgésicos, reguladores lipídicos, antibióticos, anti-inflamatórios, antidepressivos, antiepiléticos, agentes quimioterápicos, contraceptivos e os reguladores endócrinos (MARTINS, 2009).

Compostos farmacêuticos são uma preocupação emergente, pois são compostos biologicamente ativos e geram efeitos tóxicos durante a exposição a organismos não alvos. Além disso, a sua remoção é uma tarefa complicada, devido à sua baixa concentração nos efluentes (GUPTA *et al.*, 2018).

Uma das formas de entrada dos fármacos no meio ambiente é via excreção de seres humanos e animais, onde os compostos farmacêuticos podem ter sido parcialmente metabolizados ou não metabolizados pelo sistema digestivo (MOMPELAT *et al.*, 2009).

Uma parte significativa dos fármacos administrados é excretada sem terem sido metabolizados no sistema digestivo (GUPTA *et al.*, 2018). Segundo Theile-Bruhn (2003) a porcentagem do fármaco não metabolizado irá depender do fármaco, da dose e do indivíduo, essa porcentagem fica na faixa de 40 a 90% da concentração do fármaco administrado. Outro problema ocorre quando o composto farmacêutico é metabolizado, mas alguns dos produtos da degradação são excretados e permanecem bioativos.

Segundo Kessler (2010), outra forma de entrada de produtos farmacêuticos no meio ambiente tem sido a geração de efluentes de indústrias farmacêuticas, onde foram encontradas concentrações de princípios ativos muito superiores se comparados com os efluentes gerados pelo consumo de medicamentos.

Para tratar adequadamente os resíduos gerados pela indústria farmacêutica, se torna necessário conhecer os diferentes processos de produção de fármacos, pois os efluentes gerados em cada um dos processos apresentam características distintas. Segundo Almeida e colaboradores (2004), existem quatro tipos de processos produtivos comumente utilizados na fabricação de medicamentos: síntese química, fermentação, extração e formulação.

### 3.1.1 Síntese Química

A síntese química consiste no processo de produção de fármacos utilizando reações orgânicas e inorgânicas. Além disso, corresponde ao principal processo de produção de princípios ativos. Geralmente, esses compostos são produzidos em operações em batelada, em que reatores constituem o principal equipamento na linha de processo. Além das reações, as operações de separação, a recuperação do solvente e a purificação do produto também fazem parte deste processo (JIMÉNEZ-GONZÁLEZ *et al.*, 2011).

As substâncias utilizadas nesse processo incluem reagentes orgânicos, inorgânicos, catalisadores e solventes previamente purificados, que são usualmente reciclados dentro do próprio processo. Cada etapa de uma síntese química gera um efluente que contém reagentes não convertidos, produtos secundários da reação e resíduo do produto remanescente no solvente utilizado como meio reacional. Efluentes líquidos podem ser resultantes de solventes miscíveis, filtrados, concentrados, limpeza de equipamentos, torres de lavagem de gases, derramamentos e vazamentos (GADIPELLY *et al.*, 2014).

### 3.1.2 Fermentação

O processo de fermentação envolve basicamente três etapas: inoculação e preparação do meio de cultivo, fermentação e recuperação do produto. Convencionalmente, são processos em batelada de larga escala, no qual uma suspensão celular é adicionada a um meio de cultivo. Para a recuperação do produto são comumente utilizadas as operações de extração por solvente, precipitação direta e adsorção ou troca iônica (GADIPELLY *et al.*, 2014). Um exemplo de processo de fermentação na indústria farmacêutica é a produção de penicilina (antibiótico).

Os processos fermentativos geram grandes quantidades de resíduos, tais como o meio reacional aquoso e os resíduos sólidos constituídos, principalmente, de células mortas. O meio aquoso contém elevada carga orgânica decorrente de matérias-primas não consumidas (NETTO, 2002).

### 3.1.3 Extração

Muitos princípios ativos utilizados em medicamentos derivam de fontes naturais, como caules, raízes e folhas de plantas, ou fonte biológica, como glândulas de animais, que são recuperados pelo processo de extração (GADIPELLY *et al.*, 2014).

Tais processos consistem em uma série de operações nas quais se processam uma grande quantidade de material de origem natural ou biológica contendo o princípio ativo desejado. A quantidade de produto gerada é muito pequena em relação às quantidades de matéria-prima processadas. Dessa forma, a cada etapa do processo, o volume de material processado é reduzido significativamente (USEPA, 2006).

Operações de moagem, extração sólido-líquido, filtração, concentração, precipitação, eventual emprego de agentes precipitantes, partição líquido-líquido, compreendem as operações para o isolamento e purificação do princípio ativo. Comumente, utilizam-se solventes tais como cetonas, álcoois e água na extração dos princípios ativos. Dentre os resíduos gerados pelo processo de extração, destacam-se a matéria-prima vegetal ou biológica esgotada, solventes hidrossolúveis e efluentes líquidos (NETTO, 2002).



### **3.1.4 Formulação**

Os princípios ativos obtidos através dos três processos mencionados anteriormente são processados para formas utilizáveis, como comprimidos, pomadas, xaropes e outras formas de dosagem no processo de formulação (GADIPELLY *et al.*, 2014).

Em geral, o princípio ativo é associado aos excipientes que são ingredientes inativos, ou seja, são substâncias destituídas de poder terapêutico, usadas para assegurar a estabilidade e as propriedades físico-químicas dos medicamentos finais. Dessa forma, a formulação consiste do processo essencial para transformação da substância ativa no medicamento (BALBANI *et al.*, 2006).

### **3.1.5 Composições Típicas de Efluentes Farmacêuticos**

Nas Tabelas 1 e 2 são apresentados exemplos de composições típicas de dois efluentes farmacêuticos de diferentes processos de produção de fármacos. Uma característica dos efluentes farmacêuticos é a grande variação dos parâmetros, isso ocorre porque os efluentes gerados são muito diferentes dependendo do tipo de fármaco produzido, da quantidade de produção, das matérias-primas utilizadas, dos solventes. Outro parâmetro que pode ser avaliado é a razão DBO/DQO que irá indicar se o efluente é biodegradável ou não, valores mais próximos de 1 indicam que o efluente é biodegradável enquanto valores mais próximos de 0 indicam que o efluente não é biodegradável.

Tabela 1 – Composição de um Efluente do Processo de Síntese Química

Efluente de Síntese Química		
Parâmetro	Valores Min-Máx	Composição Média
DQO(mg/L)	375-32500	8854
DBO(mg/L)	200-6000	2344
DBO/DQO	0,1-0,6	0,32
COT(mg/L)	806-4940	2467
NTK(mg/L)	165-770	383
N-NH <sub>3</sub> (mg/L)	148-363	244
SDT(mg/L)	675-9320	-
pH	3,9-9,2	6,9

Fonte: Adaptado de Gadipelly (2014).

Tabela 2 - Composição de um Efluente do Processo de Fermentação

Efluente de Fermentação		
Parâmetro	Valores Min-Máx	Composição Média
DQO(mg/L)	180-12380	4670
DBO(mg/L)	25-6000	2150
DBO/DQO	0,2-0,6	0,4
NTK(mg/L)	190-760	440
N-NH <sub>3</sub> (mg/L)	65,5-190	128
SDT(mg/L)	1300-28000	12950
pH	3,3-11	7

Fonte: Adaptado de Gadipelly (2014).

O descarte desses efluentes sem o tratamento adequado gera graves danos as espécies dos ecossistemas aquáticos e também gera risco de contaminação da água de abastecimento público (MELO *et al.*, 2009)

## 3.2 Impactos Ambientais

Os fármacos são introduzidos continuamente no meio ambiente, sob a forma de compostos metabolizados ou não metabolizados, via excreção dos seres humanos e dos animais, pelo descarte de medicamentos fora de validade em descargas de água não tratadas e, principalmente, pelo descarte de efluentes não tratados de indústrias farmacêuticas (DALRYMPLE *et al.*, 2007).

A extensão da exposição dos fármacos no ambiente é uma função complexa de muitos fatores. Esses fatores incluem o tipo de fármaco, as concentrações, a farmacocinética, a transformação estrutural quando metabolizado e o seu potencial de bioacumulação (SEGURA *et al.*, 2009).

Devido à dificuldade de remoção dos fármacos em efluentes pelos processos convencionais de tratamento de efluente, os fármacos atingem os corpos hídricos ocasionando problemas ambientais (GADIPELLY *et al.*, 2014). Jørgensen&Halling-Sørensen (2000) relataram que a presença dos antibióticos no meio ambiente promove a resistência bacteriana aos próprios medicamentos, principalmente quando as bactérias são expostas a baixas concentrações e por tempo prolongado.

Outros efeitos negativos causados pela exposição a compostos farmacêuticos têm sido relatados na literatura:

- O aumento da presença de estrogênio e outros hormônios sintéticos em águas residuais devido ao controle de natalidade e terapias hormonais têm sido associado ao aumento da feminização de diferentes tipos de peixes e outros organismos aquáticos, afetando, portanto, suas taxas reprodutivas (SIEGRIST *et al.*, 2004);
- Má formação congênita, diminuição da fertilidade, alterações na espermatogênese, entre outras disfunções observadas em estudos realizados em laboratório com animais expostos a fármacos (MARANGHI *et al.*, 2007);

- Alterações nos ovos , no fígado, rins e guelras de peixe (*Oncorhynchus mykiss*) (SANTOS *et al.*, 2010);
- Diminuição no número de espermatozoides em homens e diminuição do número de meninos nascidos em relação a meninas (EERTMANS *et al.*, 2003) ;
- Desenvolvimento de endometriose, puberdade precoce, câncer de mama e de útero em mulheres, ginecomastia (crescimento das mamas) e interferência no funcionamento do sistema glandular associado ao hipotálamo-hipófise-gônadas, resultando na diminuição da libido, impotência, diminuição na contagem de espermatozoide em homens (SWAN, 2008);
- Quase extinção de três espécies de abutres na Índia devido ao fármaco diclofenaco (OAKS *et al.*, 2005).

Com esses exemplos fica claro os impactos causados pela exposição de animais e humanos a compostos farmacêuticos, por isso, deve existir uma preocupação relacionada ao tratamento adequado dos efluentes a fim de minimizar a presença de fármacos nos corpos hídricos. Uma maneira de minimizar a presença de fármacos no ambiente é respeitar as normas e os padrões relacionados ao descarte de efluentes.

### 3.3 Legislação Ambiental

A legislação ambiental regula o descarte de efluentes líquidos nos corpos d'água com o intuito de limitar a carga poluidora lançada na natureza. No Brasil, a regulamentação é feita pelo Governo Federal através do Conselho Nacional do Meio Ambiente (CONAMA) e da Agência Nacional das Águas (ANA), que são os órgãos formuladores de lei e reguladores de atividade referente ao descarte de efluentes líquidos no Brasil (BRASIL, 1981).

A competência de fiscalização do cumprimento das leis ambientais pertence principalmente ao Instituto Brasileiro do Meio Ambiente e dos Recursos Naturais (IBAMA), que atua em território nacional com poder de polícia ambiental. O IBAMA é responsável por ações de meio ambiente que fazem parte das políticas nacionais, atuar na área de licenciamento ambiental, controlar a qualidade ambiental, fiscalizar e autorizar a utilização de recursos naturais e controlar e monitorar o ambiente (BRASIL, 1989).

A Lei Federal de Crimes Ambientais nº 9605/98 dispõe sobre as sanções penais e administrativas derivadas de condutas e atividades lesivas ao meio ambiente e dispõe especificamente de efluentes líquidos no Artigo 33 (BRASIL, 1998).

“Provocar, pela emissão de efluentes ou carreamento de materiais, o perecimento de espécimes da fauna aquática existentes em rios, lagos, açudes, lagoas, baías ou águas jurisdicionais brasileiras: Pena - detenção, de um a três anos, ou multa, ou ambas cumulativamente.”

Dentre as leis que definem o descarte de efluentes estão a Resolução CONAMA nº 357/2005 e suas posteriores alterações pela Resolução nº 397/2008, que dispõe sobre a classificação dos corpos de água e diretrizes ambientais para o seu enquadramento (BRASIL, 2005). A Resolução nº 430/2011 estabelece as condições e padrões de lançamento de efluentes complementando e alterando a Resolução nº 357/2005 (BRASIL, 2011).

De maneira geral, o descarte de efluentes industriais não pode alterar as características de qualidade previamente estabelecidas do corpo hídrico receptor. Para tal, todo efluente gerado em processos produtivos industriais, incluindo o setor farmacêutico, deve ser tratado para atender os diversos parâmetros físicos e químicos estabelecidos para estar apto ao descarte no corpo hídrico em questão (BRASIL, 2011).

Sendo assim, é papel da indústria geradora tratar os efluentes anteriormente ao lançamento aos corpos hídricos, de maneira a atender a legislação mais exigente que vigore no seu contexto. Além disso, a indústria deve estar à disposição para qualquer monitoramento e fiscalização, caso seja solicitada pelo órgão ambiental responsável (BRASIL, 2011).

No Brasil ainda não existem políticas que visam especificamente o descarte de efluentes industriais farmacêuticos, bem como o monitoramento dos princípios ativos em águas superficiais.

Nos Estados Unidos, o órgão que regula o potencial de poluentes em efluentes industriais é a Agência de Proteção Ambiental Norte Americana, do inglês *United States Environmental Protection Agency* (USEPA). Através das Diretrizes e Normas para Efluentes de Fabricação Farmacêutica, do inglês *Pharmaceutical Manufacturing Effluent Guidelines and Standards*, de 1976 e suas posteriores revisões em 1983, 1998 e 2003, o efluente de indústria farmacêutica é regulado e monitorado (USEPA, 2006).

As normas são aplicadas a indústrias farmacêuticas organizadas em cinco subcategorias: fermentação, extração, síntese química, formulação e pesquisa. Cada uma das subcategorias deve respeitar os parâmetros de DQO, apresentados na Tabela 3, e pH estabelecidos para despejos de efluente. As instalações farmacêuticas devem manter o pH do efluente entre a faixa de 6,0 e 9,0 (USEPA, 2006).

Tabela 3 - Diretrizes de Limitações de Efluentes Farmacêuticos

Subcategoria	Parâmetro	Máximo Diário (mg / L)	Média mensal (mg / L)
Fermentação	DQO	1675	856
Extração	DQO	228	86
Síntese Química	DQO	1675	856
Formulação	DQO	228	86
Pesquisa	DQO	-	220

Fonte: Adaptado de USEPA, *Pharmaceutical Manufacturing Effluent Guidelines Documents*, 2006.

Na União Européia o órgão regulador de questões ambientais é a Agência Européia de Meio Ambiente, do inglês *European Environmental Agency* (EEA), que regula a minimização de resíduos poluentes em águas superficiais por meio da *Water Framework Directive*, do ano 2000. Mas a diretriz não apresenta limitações estabelecidas para a presença de resíduos farmacêuticos em águas subterrâneas e superficiais (EEA, 2000).

Um indício da preocupação da EEA com os fármacos foi à inclusão de três princípios ativos, estradiol, etinilestradiol e diclofenaco em uma lista de observação de substâncias químicas. O motivo da inclusão desses fármacos tem relação com os impactos ambientais causados por esses compostos, os estrogênios estradiol e etinilestradiol causam disfunções hormonais em animais e em seres humanos, enquanto o diclofenaco foi o causador da redução de 97% da população de três espécies de abutres na Índia. Todos os fármacos presentes na lista devem ser monitorados pelo menos uma vez por ano, durante quatro anos, para acompanhar sua concentração nos recursos hídricos em geral. Assim, os resultados dessa lista podem provocar mudanças na próxima revisão das leis ambientais (LARSSON, 2014).

Em março de 2019, a EEA publicou um comunicado a respeito das novas estratégias com relação a compostos farmacêuticos no meio ambiente. A *European Union Strategic Approach to Pharmaceuticals in the Environment* é um estudo que visa ações

para aprimorar avaliação de riscos, reunir dados de monitoramento, reduzir as emissões da fabricação, reduzir o desperdício e melhorar o tratamento de águas residuais (EEA, 2019).

Sabendo da legislação vigente no Brasil e comparando com os países mais desenvolvidos, fica claro que os EUA estão um passo à frente no que se refere à legislação de efluentes industriais farmacêuticos, possuindo legislações específicas relacionadas a efluentes farmacêuticos com parâmetros a serem respeitados no descarte dos efluentes tratados.



## 4. Processos Biológicos de Tratamento de Efluentes Farmacêuticos

O objetivo geral do tratamento biológico é remover ou reduzir a concentração de compostos orgânicos biodegradáveis. A remoção da matéria orgânica encontrada em águas residuais pode ser realizada biologicamente, usando, principalmente, bactérias. Esses microrganismos oxidam a matéria orgânica dissolvida em produtos finais simples e biomassa adicional (METCALF& EDDY, 2003).

Um problema encontrado no tratamento de efluentes industriais farmacêuticos é a presença de compostos recalcitrantes e de vários tipos de compostos orgânicos inibitórios, incluindo resíduos de antibióticos, que podem representar forte inibição à degradação microbiana, mesmo em baixas concentrações (GADIPELLY *et al.*, 2014).

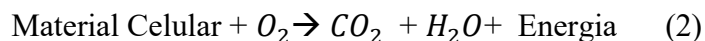
Os processos biológicos podem ser divididos em processos aeróbios, no qual os microrganismos necessitam de oxigênio para oxidação da matéria orgânica, e processos anaeróbios, em que os microrganismos envolvidos não necessitam de oxigênio para a degradação da matéria orgânica (SANT'ANNA, 2013).

Outra divisão que pode ser feita está relacionada à dispersão da biomassa no processo, sendo duas categorias possíveis: uma a biomassa se encontra em suspensão e a outra a biomassa se encontra fixa. Nos processos de crescimento suspenso, os microrganismos responsáveis pelo tratamento são mantidos em suspensão por métodos de mistura apropriados (METCALF& EDDY, 2003). Nos processos de crescimento aderido, são utilizados suportes, com elevada área superficial específica, que permitem o acúmulo de grande quantidade de biomassa no interior do reator, entretanto, nessas condições, a transferência de nutrientes e oxigênio tende a se tornar mais lenta, resultando em menores velocidades específicas de consumo de substrato (SANT'ANNA, 2013).

## 4.1 Processos Aeróbios

A degradação aeróbia pode ser conceituada como um processo de respiração aeróbia, no qual as moléculas de substrato, nesse caso a matéria orgânica biodegradável, são absorvidas pelas células e são oxidadas a  $CO_2$  e  $H_2O$  utilizando o oxigênio como aceptor final de elétrons. Nesse processo é gerado energia (ATP) com alto rendimento energético para a célula, podendo ser gerado mais biomassa (lodo) no processo (SANT'ANNA, 2013).

Segundo Ros e Zupancic (2002), o processo de digestão aeróbia consiste em duas etapas de reação. Na primeira etapa ocorre a oxidação da matéria orgânica e geração de material celular e na segunda ocorre a respiração endógena. Essas reações são mostradas nas Equações 1 e 2, respectivamente.



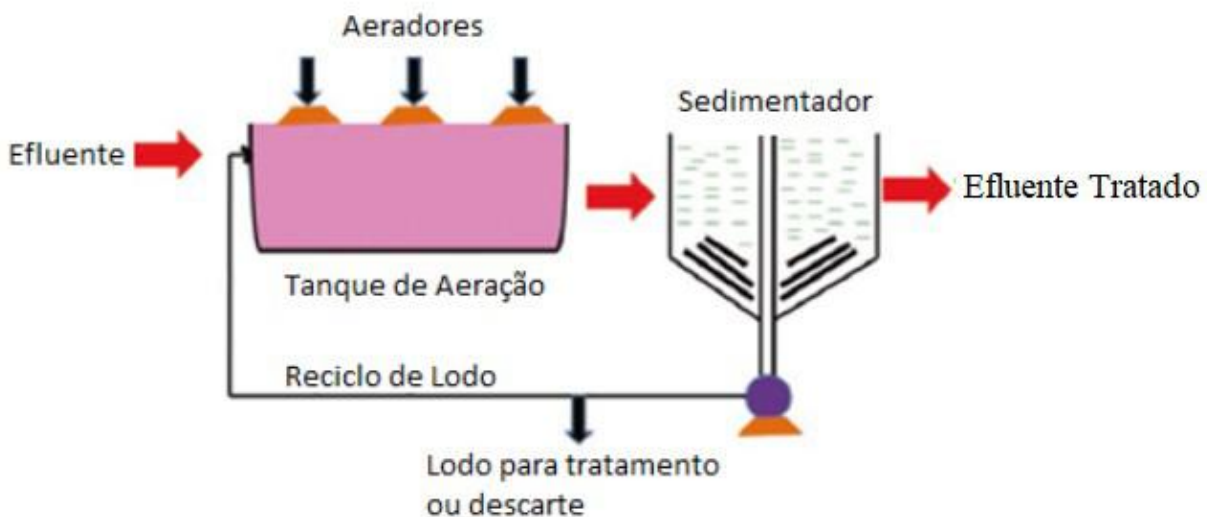
Os parâmetros temperatura e tempo de retenção hidráulica são importantes para um bom desempenho do processo aeróbio. A temperatura está relacionada ao crescimento microbiano, onde algumas espécies de microorganismos se desenvolvem melhor em certas faixas de temperaturas. Além disso, a concentração de oxigênio dissolvido no meio também está relacionado com a temperatura. O tempo de retenção hidráulica está relacionado com o tempo em que a biomassa e o efluente estarão no biorreator, existindo um tempo ótimo para a biodegradação ocorrer (METCALF & EDDY, 2003).

Alguns sistemas de tratamento se mostraram eficazes na remoção/destruição de compostos farmacêuticos de efluentes, como o Processo Convencional de Lodos Ativados (LA), Reatores em Batelada Sequencial (RBS), Biorreator com Biofilme integrado com Lodo Ativado (IFAS, do inglês *Integrated Fixed Film Activated Sludge*), o Biorreator de Leito Móvel (MBBR, do inglês *Moving Bed Biorreactor*) e o Biorreator com Membrana (MBR, do inglês *Membrane Bioreactor*).

### 4.1.1 Processo Convencional de Lodos Ativos (LA)

O sistema de Lodos Ativos é um sistema muito utilizado no tratamento biológico de efluentes industriais por ser um processo com baixo custo de implementação. Esse sistema é composto de um tanque de aeração seguido de um sedimentador e um sistema de reciclo de lodo, como pode ser observado na Figura 1 (METCALF & EDDY, 2003).

Figura1- Processo de Lodos Ativos



Fonte: Adaptado de Gupta (2018).

No tanque de aeração, uma elevada concentração de microrganismos agregados na forma de flocos são mantidos em suspensão por meio da aeração contínua. Os aglomerados microbianos irão promover a degradação dos poluentes presentes no efluente (SANT'ANNA, 2013).

No sedimentador ocorre a separação dos flocos microbianos do sobrenadante clarificado, que é o efluente tratado. O sobrenadante clarificado pode seguir para um tratamento complementar ou ser descartado (SANT'ANNA, 2013).

A biomassa sedimentada é recirculada ao tanque de aeração permitindo que concentração de microorganismos no biorreator se mantenha elevada. Essa recirculação pode promover o acúmulo de lodo no processo, necessitando então de um sistema de descarte do lodo em excesso. (SANT'ANNA, 2013).

O processo tem como ponto crítico a sedimentabilidade do lodo que, se não for adequada, sólidos podem ser perdidos na corrente de sobrenadante, prejudicando a qualidade do efluente tratado (SANT'ANNA, 2013). Outros dois parâmetros muito importantes no processo de lodos ativados são a temperatura e o tempo de retenção hidráulico (GADIPELLY *et al*, 2014).

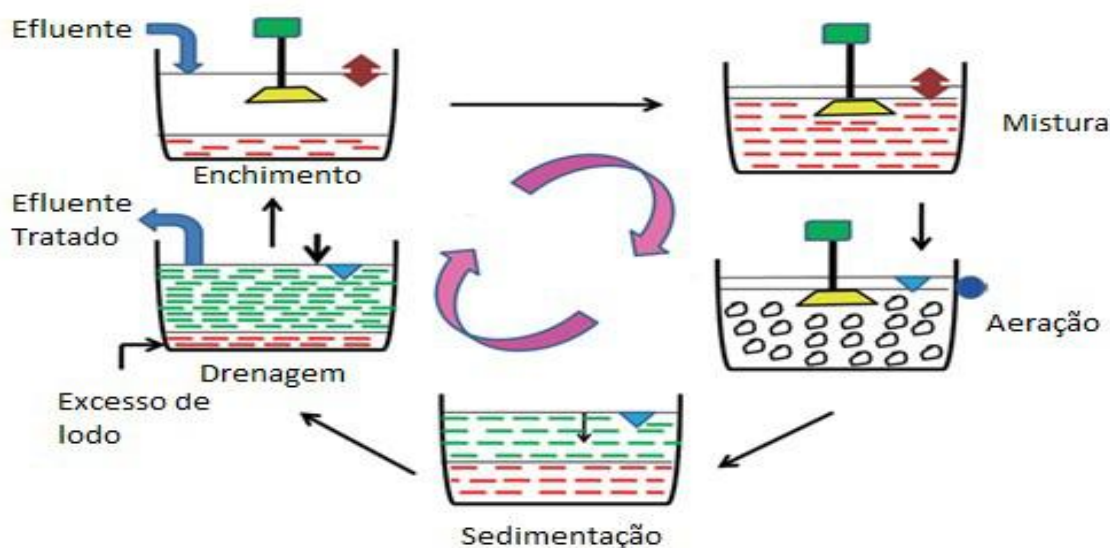
Segundo Joss (2005), efluentes com antibióticos  $\beta$ -lactâmicos mostraram uma alta biodegradabilidade quando tratados em sistemas de Lodos Ativados, enquanto antibióticos contendo sulfonamidas mostraram biodegradação limitada.

Em um estudo realizado por Deegan (2011), os fármacos ibuprofeno (anti-inflamatório), naproxeno (anti-inflamatório), bezafibrato, etinilestradiol (estrogênio) foram removidos com alto grau de eficiência utilizando o sistema de Lodos Ativados, mas os princípios ativos sulfametoxazol (antibiótico), carbamezapina e diclofenaco (anti-inflamatório e analgésico) mostraram remoção limitada.

### 4.1.2 Reator de Batelada Sequencial (RBS)

Uma variação do sistema de Lodos Ativados é o Reator de Batelada Sequencial. O sistema consiste em um único reator que realiza todas as diferentes etapas do tratamento do efluente. Essas etapas consistem em enchimento do reator, mistura e aeração, sedimentação e, por fim, a drenagem do sobrenadante, como pode ser observado na Figura 2 (SANT'ANNA, 2013).

Figura 2 - Etapas de um Reator de Batelada Sequencial



Fonte: Adaptado de Gupta (2018)

Na etapa de enchimento o reator recebe a carga de efluente não tratada. Na etapa de reação ocorre a aeração e mistura do meio reacional, podendo ocorrer em ciclos alternados de mistura e aeração, nessa etapa ocorre a degradação da matéria orgânica biodegradável. Na etapa de sedimentação ocorre a separação da biomassa sólida do sobrenadante líquido. E por fim na etapa do processo ocorre a drenagem do sobrenadante e o descarte ou reuso da biomassa, reiniciando o ciclo de etapas do biorreator. Os tempos de cada etapa são estipulados considerando o tempo ótimo de cada etapa, e a duração de todo o ciclo influencia consideravelmente o desempenho do processo (SANT'ANNA, 2013).

O sistema RBS pode ser operado com vários reatores em paralelo, a fim de permitir a sua operação de forma ininterrupta. Desta maneira, quando um reator estiver operando com seu volume máximo, os outros estão sendo alimentados de efluente não tratado (GUPTA *et al.*, 2018).

A simplicidade conceitual e a flexibilidade de operação do sistema RBS são algumas das suas vantagens, além disso há o fato de dispensarem o uso de decantadores e de recirculações de lodo. Uma limitação presente nos sistemas RBS ocorre porque o período de aeração não é contínuo, possuindo apenas uma etapa do ciclo dedicada a aeração. Diante disso, durante os períodos em que o reator está sendo aerado, a transferência de oxigênio deverá ser maior, o que implica na necessidade de maior quantidade de aeradores neste sistema (maior potência instalada) se comparado com o sistema de Lodos Ativados em que o biorreator é continuamente aerado (GUPTA *et al.*, 2018).

Hassan *et al.* (2016) utilizou um RBS no tratamento de um efluente farmacêutico contendo ibuprofeno e cetoprofeno. O RBS operou com um tempo de retenção hidráulica de 24 horas e concentrações de ibuprofeno que variavam de 1,71 mg/L a 5,1 mg/L e de cetoprofeno que variavam de 0,39 mg/L a 2,1 mg/L. As eficiências de remoção para o ibuprofeno foram de 63% para concentração inicial de 5,1 mg/L e de 90% para concentração inicial de 1,71 mg/L. Para o cetoprofeno as eficiências de remoção foram de 13% para a concentração inicial de 2,1 mg/L e de 92% para a concentração inicial de 0,39 mg/L. Esse estudo mostrou que quanto maior a concentração de fármaco menor a eficiência de remoção, devido a problemas inibitórios causados por alta concentração de fármacos.

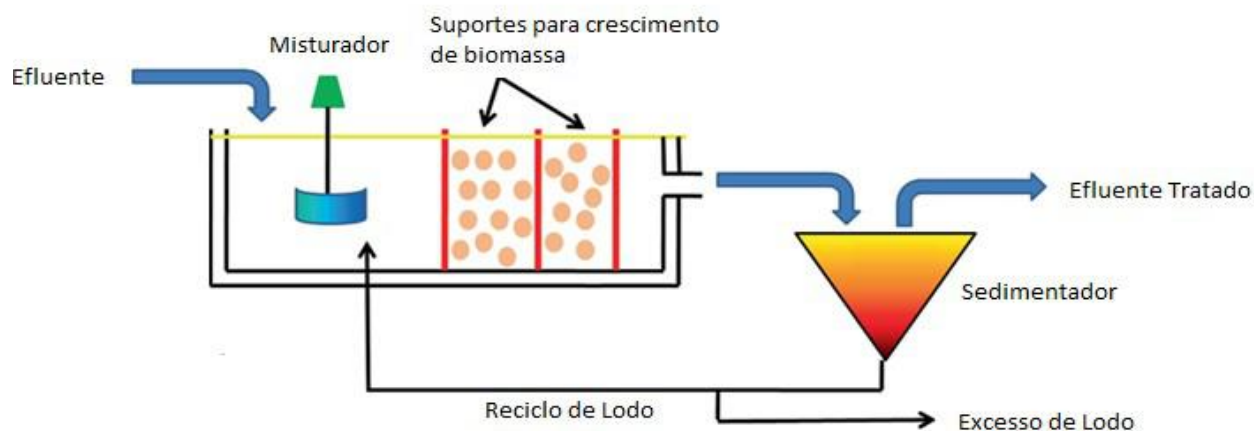
Shivaprasad *et al.* (2011) utilizou um RBS no estudo do tratamento de um efluente farmacêutico com alta DQO e DBO. O efluente possuía as seguintes características: SST 1000-1500 mg/L, DQO 1500-7000 mg/L, DBO 1000-3000 mg/L e pH 7,0- 7,5. As eficiências de remoção de DQO foi de 93,34% e de DBO foi de 98,98%.

### 4.1.3 Biorreator com Biofilme Integrado com Lodo Ativado

O Biorreator com Biofilme integrado com Lodo Ativado, do inglês *Integrated fixed film activated sludge* (IFAS), é uma tecnologia mais recente que incorpora suportes fixos de crescimento de biomassa em sistemas de lodos ativados. Este sistema permite que duas populações biológicas diferentes, uma em suspensão e outra fixa nos suportes, ajam sinergicamente a fim de gerar um processo de tratamento mais eficiente (GUPTA, 2018).

A configuração do IFAS é semelhante a uma planta de Lodos Ativados, mas possui no tanque de aeração suportes para crescimento de biomassa introduzido em zonas selecionadas. Possui também um sedimentador e um sistema de reciclo, como pode ser observado na Figura 3 (GUPTA, 2018).

Figura 3 – Biorreator com Biofilme integrado com Lodo Ativado



Fonte: Adaptado de Gupta (2018).

As vantagens na utilização do IFAS incluem, o aumento da área superficial para crescimento microbiano, aumento da degradação dos compostos orgânicos gerado pelo filme fixo e consequentemente menores espaços requeridos de operação. Outra vantagem é a fácil incorporação de filmes fixos no sistema de Lodos Ativados já existente sem a necessidade de tanques adicionais (GUPTA, 2018).

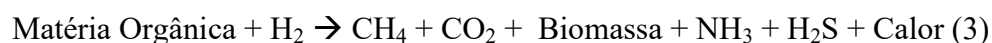
Fatehifar e colaboradores (2018) utilizaram um Biorreator com Biofilme no tratamento de um efluente contendo diclofenaco e ibuprofeno. O estudo foi conduzido para quatro diferentes concentrações iniciais de fármacos, 2 mg/L, 4 mg/L, 7 mg/L e 10 mg/L e dois tempos diferentes de retenção hidráulica de 5 horas e 10 horas. Os resultados mostraram que em 5 horas a remoção máxima do diclofenaco foi de 65% e do ibuprofeno foi de 35%. Em 10 horas, a remoção do diclofenaco foi de 66% e do ibuprofeno foi de 37%, indicando que o tempo de 5 horas foi o tempo ótimo para a remoção dos dois fármacos.

Joss (2004) utilizou Biorreatores com Biofilme em testes no tratamento de efluentes contendo os estrogênio estradiol e etinilestradiol. Os resultados apontaram eficiências entre 77% e 90% na remoção desses poluentes do efluente.



## 4.2 Processos Anaeróbios

Diferentemente do que ocorre no processo aeróbio, a degradação da matéria orgânica por via anaeróbia apresenta maior grau de complexidade, pois demanda a participação de diferentes grupos microbianos com funções diferenciadas (SANT'ANNA, 2013). A biodegradação anaeróbica é um processo de fermentação e geralmente consiste em quatro etapas: hidrólise, acidogênese, acetogênese e metanogênese (JI *et al.*, 2013). A reação geral da digestão anaeróbia é mostrada a seguir.



O processo de biodegradação anaeróbia é realizado por dois grupos microbianos diferentes, o grupo dos microrganismos composto principalmente por bactérias e o grupo composto pelas arqueas metanogênicas. O grupo composto por bactérias é responsável pela hidrólise de compostos orgânicos poliméricos (polissacarídeos, proteínas, lipídios) em monômeros que posteriormente decompõem esses monômeros em fragmentos orgânicos menores. O grupo arquea, por sua vez, utiliza os metabólitos da fermentação e converte esses fragmentos de compostos orgânicos em gás metano (SHI *et al.*, 2017).

Durante a degradação anaeróbia, ocorre uma complexa rede de interação entre os vários grupos microbianos, em que qualquer desequilíbrio da atividade microbiana pode causar o acúmulo de intermediários metabólicos (SHI *et al.*, 2017).

Algumas tecnologias anaeróbias modernas mostraram suas capacidades no tratamento eficiente de compostos farmacêuticos, incluindo Biorreator Anaeróbio com Membrana (AnMBR), o Reator Anaeróbio de Fluxo Ascendente com Manta de Lodo, em inglês *Up-Flow Anaerobic Sludge Blanket* (UASB) e os Reatores de Batelada Sequenciais Anaeróbios (AnSBR) (SHI *et al.*, 2017).

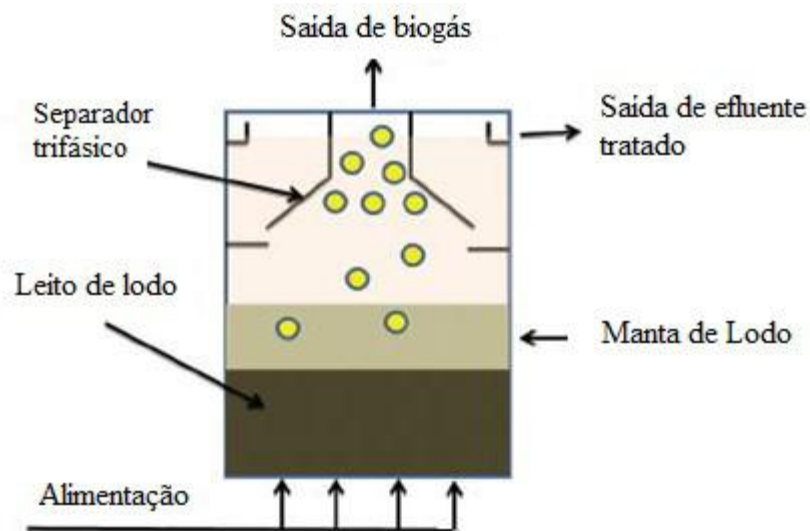
Algumas das vantagens na utilização do tratamento anaeróbio sobre os processos aeróbios são: a capacidade de lidar com efluentes de alta concentração de matéria orgânica com menor gasto de energia e insumos, menor produção de lodo, baixo custo de operação e possibilidade de recuperação do subproduto biometano (GADIPELLY *et al.*, 2014).

### 4.2.1 Reator Anaeróbio de Fluxo Ascendente com Manta de Lodo (UASB)

O Reator Anaeróbio de Fluxo Ascendente com Manta de Lodo é um reator em que a biomassa se encontra em suspensão e a mistura do sistema é promovida pelo fluxo ascendente de líquido e das bolhas de gás. Em inglês é conhecido como *Upflow anaerobic sludge blanket* ou UASB.

O UASB consiste de uma coluna de escoamento ascendente, composta de: um leito de lodo, que se mantém fluidizada pelos gases produzidos pela biomassa no fundo do reator; uma manta de lodo, onde a biomassa se encontra em suspensão e o dispositivo separador trifásico gás-líquido-sólido, que separa a zona de digestão e a zona de decantação e tem como função evitar que partículas do lodo seja carreado pelas bolhas de gás geradas. O reator UASB foi representado na Figura 4 (SANT'ANNA, 2013).

Figura 4 – Reator Anaeróbio de Fluxo Ascendente com Manta de Lodo



Fonte: Adaptado de Sant'anna (2013).

O efluente entra no reator pelo fundo e após ser distribuído segue uma trajetória ascendente, desde a sua parte mais baixa, até encontrar a manta de lodo, onde ocorre a mistura, a biodegradação e a digestão anaeróbia do conteúdo orgânico, tendo como subproduto a geração de gases metano, carbônico e sulfídrico (SANT'ANNA, 2013).

Esse processo tem como objetivo a conversão da matéria orgânica ao mesmo tempo em que promove a separação dos gases, sólidos e líquidos. Normalmente, o reator UASB é utilizado como primeiro estágio na estabilização da matéria orgânica, usualmente demandando uma etapa de pós-tratamento (CHEN *et al.*, 2014).

O UASB é o sistema anaeróbio de alta taxa mais amplamente utilizado para tratamento de efluentes industriais devido à sua elevada concentração de biomassa e baixo custo (CHEN *et al.*, 2014).

O reator UASB foi utilizado em uma etapa de pré-tratamento de um efluente farmacêutico contendo os antibióticos ácido 6-aminopenicilânico (6-APA) e amoxicilina, sob altas cargas orgânicas variando de 12,57 kg de DQO/m<sup>3</sup> a 21,02 kg de DQO/m<sup>3</sup> e flutuações de pH entre 5,57 e 8,26. Os resultados mostram que o UASB obteve eficiências de remoção de DQO de 85%. Para o do ácido 6-aminopenicilânico a eficiência de remoção foi de 91% e para a amoxicilina foi de 87%. O UASB também foi capaz de manter o pH em uma faixa estreita de 7,18 a 7,22 (CHEN *et al.*, 2011).

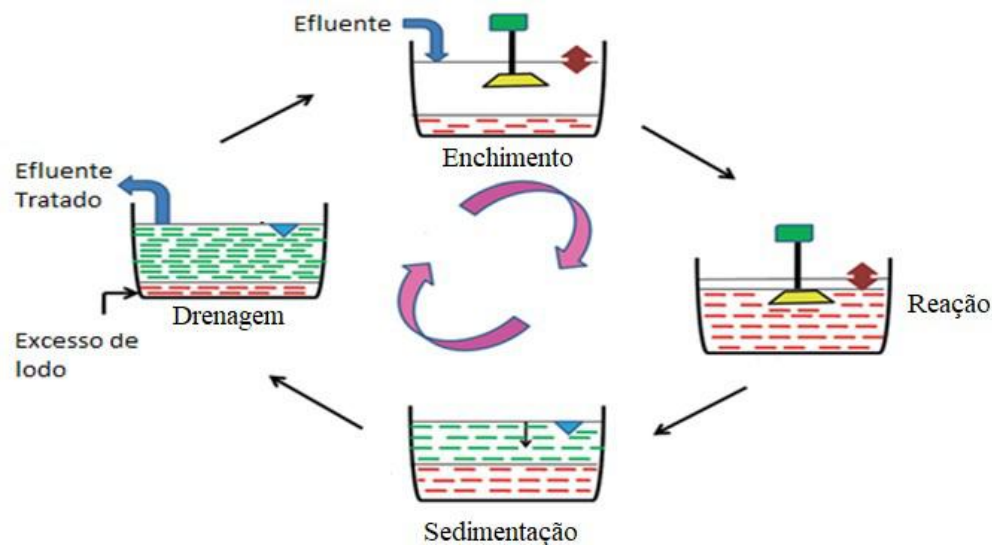
Em outro experimento realizado por Chen (2014), o UASB foi utilizado no tratamento de um efluente de fermentação farmacêutica. O aumento da carga orgânica de 2,7 kg de DQO/m<sup>3</sup> para 7,2 kg de DQO/m<sup>3</sup> resultou a um aumento na remoção de DQO de 83% para 91% em uma operação contínua de 140 dias.

Chellipan e colaboradores (2016) utilizaram um UASB alimentado com efluente farmacêutico contendo o antibiótico tilosina. Para um tempo de retenção hidráulica de 4 dias, taxa de carga orgânica de 1,86 kg de DQO m<sup>3</sup> / dia, a redução de DQO foi de 70-75%, com uma média de 95% de redução de tilosina. No entanto, a remoção de DQO diminuiu com o aumento da tilosina, mostrando a inibição do processo causado pelo antibiótico tilosina em altas concentrações.

### 4.2.2 Reator Anaeróbio de Batelada Sequencial (An-RBS)

O Reator Anaeróbio de Batelada Sequencial possui a mesma disposição de reatores que o RBS Aeróbio, mas com a diferença de que o processo ocorre sem presença de oxigênio e em ambientes com pouca ou nenhuma luz. Um mesmo biorreator realiza as quatro etapas do processo, enchimento, reação, sedimentação e retirada do sobrenadante como pode ser observado na Figura 5 (SHI *et al.*, 2017).

Figura 5 – Etapas de um Reator Anaeróbio de Batelada Sequencial



Fonte Adaptado de Gupta 2018

Na primeira etapa do ciclo ocorre o enchimento do reator com efluente não tratado. Na segunda etapa ocorre a reação, onde os microorganismos anaeróbios realizam a biodegradação da matéria orgânica biodegradável gerando o biogás. A terceira etapa consiste da separação dos sólidos em suspensão, basicamente a biomassa, do efluente tratado por sedimentação, e por fim a última etapa do ciclo consiste da drenagem no efluente tratado e reutilização ou descarte da biomassa sedimentada no fundo do biorreator.

Diferentemente do que ocorre no processo aeróbio, não há a utilização do  $O_2$  como aceptor final de elétrons, sendo assim a etapa de aeração não é necessária nesse processo. Assim como ocorre no processo RBS aeróbio pode se utilizar reatores em paralelo para aumentar a eficiência do processo.

Cetecioglu e colaboradores (2015) realizaram estudos dos efeitos de diferentes concentrações do antibiótico sulfametoxazol (SMX) utilizando um An-RBS. Os resultados mostraram que o tratamento de efluentes farmacêuticos com concentração até 10 mg/L de SMX foram satisfatórios. Concentrações próximas de 40 mg/L de SMX exerceram efeitos tóxicos na comunidade microbiana, causando a inibição do consumo de substrato e produção de biogás, o que levou à eficiência de remoção a apenas 10%.

Aydin (2016) utilizou um An-RBS no tratamento de um efluente farmacêutico contendo os antibióticos sulfametoxazol, eritromicina e tetraciclina. Resultados mostraram remoções superiores a 94% para todos os antibióticos no efluente tratado.

### 4.3 Vantagens e Limitações dos Processos Biológicos

Na Tabela 4 são mostradas algumas vantagens e limitações dos sistemas utilizados no tratamento de efluentes farmacêuticos apresentados.

Tabela 4 – Vantagens e limitações dos processos biológicos

Processo	Vantagens	Limitações
Lodos Ativados (LA)	Concentração elevada de microrganismos, baixo custo de implementação e operação	Sedimentabilidade do lodo e acúmulo de lodo no decorrer no processo
Reator em Batelada Sequencial (RBS)	Flexibilidade operacional, dispensa a necessidade de reciclo de lodo	Aeração intermitente
Biorreator com Biofilme Integrado com Lodo Ativado (IFAS)	Adaptável aos atuais sistemas de lodo ativado e aumento da área superficial para crescimento microbiano	Sedimentabilidade do lodo e acúmulo de lodo no decorrer no processo
Reator Anaeróbio de Fluxo Ascendente com Manta de Lodo (UASB)	Baixa produção de lodo, capacidade de suportar flutuações de pH e temperatura, baixo custo operacional e possibilidade de recuperação do metano	Tempos de retenção hidráulica maiores se comparados ao sistemas aeróbios, demanda uma etapa de pós-tratamento
Reator Anaeróbio de Batelada Sequencial (An-RBS)	Baixa produção de lodo, possibilidade de recuperação do metano	Sedimentabilidade do lodo, demanda uma etapa de pós-tratamento

## 4.4 Estudos de Sistemas Biológicos Utilizados no Tratamento de Efluentes Farmacêuticos

Sistema biológico utilizado no tratamento	Características/parâmetros do efluente	Fármacos	Eficiências de remoção	Observações	Referência
Lodos Ativados	efluente contendo antibióticos diferentes	antibióticos beta-lactâmicos e antibióticos contendo sulfonamidas	alto grau de eficiência na remoção de antibióticos beta-lactâmicos	Antibióticos contendo sulfonamidas mostraram remoções limitadas	Joss( 2005)
Lodos Ativados	efluente contendo 7 fármacos diferentes	ibuprofeno, naproxeno, bezafibrato, etinilestradiol, sulfametoxazol, carbamazepina e diclofenaco	alto grau de eficiência na remoção do naproxeno, bezafibrato e etinilestradiol	Sulfametozaxol, carbamazepina e diclofenaco mostraram remoções limitadas	Deegan (2011)
Reator de Batelada Sequencial	efluente contendo ibuprofeno e cetoprofeno	ibuprofeno e cetoprofeno	remoções de 63-90% para o ibuprofeno e 13-92% para o cetoprofeno	As concentrações de ibuprofeno e cetoprofeno variavam de 1,71mg/L a 5,1mg/L e de 0,39mg/L a 2,1mg/L respectivamente	Hassan <i>et al.</i> (2016)
Reator de Batelada Sequencial	efluente farmacêutico com alto DQO e DBO	-	remoções de 93,34% da DQO e 98,98% da DBO	-	Shivaprasad et al. (2011)
Reator de Batelada Sequencial	efluente farmacêutico	-	remoções de 82% da DBO e 88% da DQO	-	Ileri (2003)
Biorreator com Biofilme Integrado com Lodo Ativado	efluente contendo diclofenaco e ibuprofeno com diferentes concentrações iniciais e tempos de retenção hidráulica diferentes	diclofenaco e ibuprofeno	Para tempo de retenção hidráulica de 5 horas a remoção do diclofenaco foi de 65% e do ibuprofeno de 35%, para tempo de retenção hidráulica de 10 horas a remoção de diclofenaco foi de 66% e do ibuprofeno foi de 37%	As concentrações iniciais dos fármacos foram de 2mg/L, 4mg/L 7mg/L e 10mg/L e tempos de retenção hidráulica de 5 e 10 horas	Fatehifar <i>et al.</i> (2018)
Biorreator com Biofilme Integrado com Lodo Ativado	efluente contendo estradiol e etinilestradiol	estradiol e etinilestradiol	remoções entre 77% e 90% para os dois estrogênios	-	Joss (2004)
Reator Anaeróbio de Fluxo Ascendente com Manta de Lodo	efluente contendo os antibióticos ácido-6-aminopenicilânico e amoxilina	ácido-6-aminopenicilânico e amoxilina	85% da DQO, 91% do ácido-6-aminopenicilânico e 87% da amoxilina	-	Chen <i>et al.</i> (2011)
Reator Anaeróbio de Fluxo Ascendente com Manta de Lodo	efluente contendo tilosina	tilosina	remoção de 70-75% da DQO e 95% da tilosina	Foi observado que o aumento da concentração da tilosina levava a uma diminuição da remoção da DQO	Chellipan <i>et al.</i> (2016)
Reator Anaeróbio de Batelada Sequencial	efluente contendo diferentes concentrações do antibiótico sulfametoxazol	sulfametoxazol	boa eficiência de remoção em concentrações de até 10mg/L de sulfametoxazol	concentrações próximas de 40mg/L levou a inibição do processo e eficiência de remoção de apenas 10%	Cetecioglu <i>et al.</i> (2015)
Reator Anaeróbio de Batelada Sequencial	efluente farmacêutico contendo 3 antibióticos diferentes	sulfametoxazol, eritromicina e tetraciclina	remoções de 94% para todos os três antibióticos	-	Aydin (2016)

## 5. Sistemas Avançados de Remoção de Compostos Farmacêuticos

Devido à dificuldade de remoção completa dos fármacos nos efluentes, surge a necessidade de sistemas com tecnologias mais avançadas e com maiores eficiências de remoção desses fármacos. Tecnologias como o Biorreatores com Membranas, do inglês *Membrane biorreactor* (MBR), os Processos oxidativos avançados (POAs) e também a Ozonização tem se mostrado boas alternativas no tratamento de efluentes contendo fármacos (DEEGAN *et al.*, 2011).

O sistema de Biorreatores com Membranas vem sendo utilizado no tratamento de compostos farmacêuticos devido à sua alta eficiência na remoção de vários compostos farmacêuticos e de DQO. Isso se deve ao fato de os sistemas MBR operarem com maior tempo de retenção celular e a maior eficiência de filtração das membranas consequentemente, há a necessidade de um menor tempo de espera na sedimentação do lodo. Outro motivo para o aumento do uso de sistemas MBR é a redução do preço das membranas poliméricas utilizadas no tratamento, tornando-o mais acessível (RADJNOVIC *et al.*, 2007).

Os processos oxidativos avançados (POA) como Fotólise do Peróxido de Hidrogênio, Fotocatálise Heterogênea, Fenton e Foto-Fenton possuem grande eficácia na remoção de compostos farmacêuticos, já que os radicais hidroxila gerados são altamente reativos e pouco seletivos, atuando na destruição de diversas substâncias químicas (MELO *et al.*, 2009).

A Ozonização também pode ser usada na oxidação direta e indireta dos fármacos. Normalmente, pode ser associada com irradiação UV e peróxido de hidrogênio para melhorar o rendimento do processo, gerando mais radicais hidroxilas (MELO *et al.*, 2009).



## 5.1 Biorreatores com Membrana (MBR)

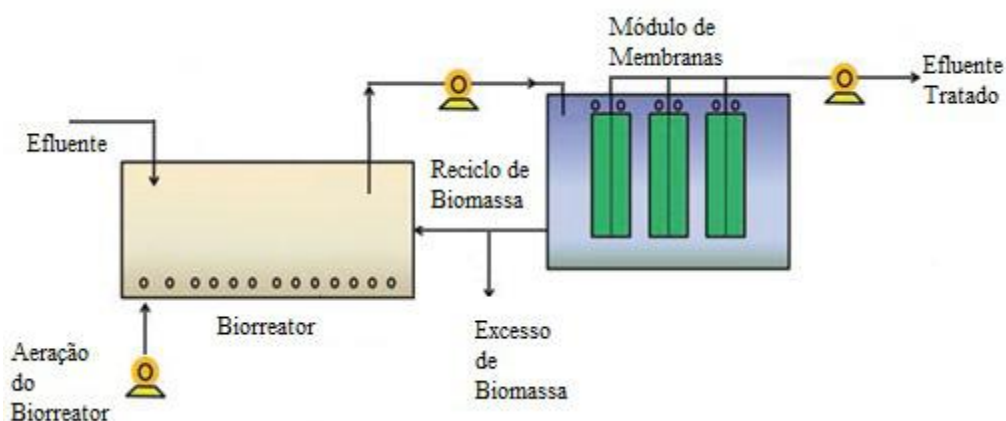
O Biorreator com Membranas combina os sistemas de tratamento biológico com a filtração por membrana para fornecer um nível avançado de remoção de matéria orgânica e sólidos em suspensão. Consiste em um reator com biomassa em suspensão e um módulo de membranas para a separação dos bio sólidos, promovendo de modo concomitante, a biodegradação dos poluentes e a separação da biomassa (SANT'ANNA, 2013).

Nos biorreatores com membranas, os módulos de microfiltração ou ultrafiltração funcionam como uma barreira, retendo biomassa no reator enquanto o efluente tratado consegue permear pelos poros das membranas (SANT'ANNA, 2013).

O uso do sistema MBR é mais utilizado com processos aeróbios de degradação de poluentes, entretanto o MBR pode ser utilizado também com processos anaeróbios (SANT'ANNA, 2013).

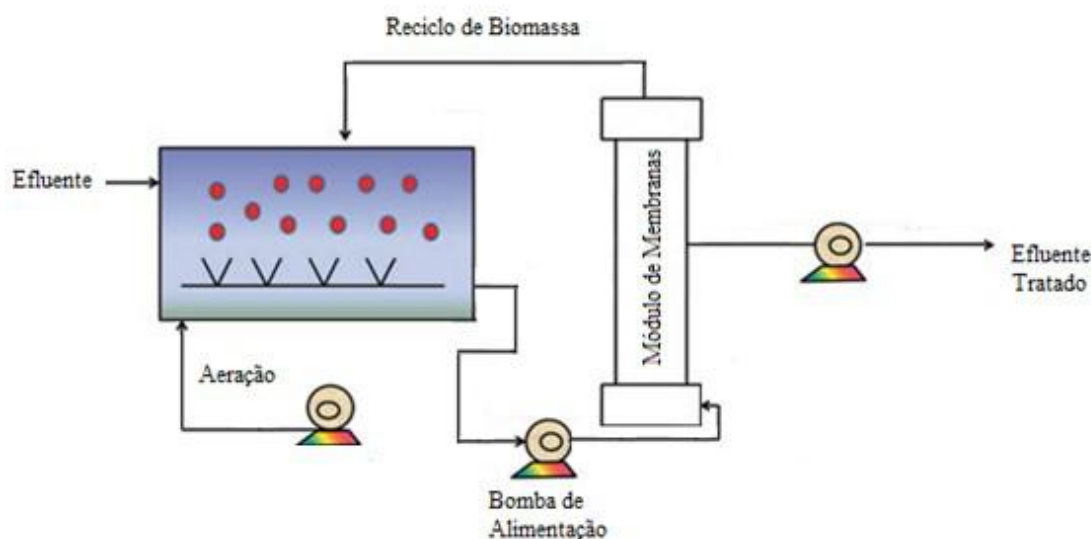
Duas conformações de MBR são utilizadas nos sistemas de tratamentos de efluentes, uma com o módulo de membranas submerso (Figura 6) e outra em que o módulo de membrana é externo (Figura 7).

Figura 6 – Biorreator com módulos de membranas submersas



Fonte: Adaptado de Gupta (2018).

Figura 7 - Biorreator com módulos de membranas externo



Fonte: Adaptado de Gupta (2018).

No sistema de membrana submersa, o módulo pode ser disposto dentro do tanque do biorreator ou em um tanque separado do biorreator (ANKUSH *et al.*, 2018).

No MBR com módulo de membrana não submerso, o módulo de membrana de ultrafiltração é posicionado fora do tanque do biorreator. Os módulos de ultrafiltração são dispostos verticalmente. Bombeamento contínuo é aplicado para sustentar o fluxo permeado e para conduzir o fluxo de recirculação de biomassa de volta para o tanque de aeração. O efluente é transportado através de uma bomba através do módulo, em que os sólidos suspensos ficam retidos na membrana e o permeado tratado segue para próximas etapas de tratamento (GUPTA *et al.*, 2018).

O MBR exclui a necessidade do tanque de sedimentação já que a sedimentação é substituída pela filtração com membranas. Isso reduz a necessidade de tanques adicionais e permite que muitas plantas de Lodos Ativados existentes possam ser atualizadas sem a adição de novos tanques (GUPTA *et al.*, 2018).

O uso de MBRs no tratamento de efluentes farmacêuticos aumentou consideravelmente por ser uma alternativa economicamente viável, especialmente pela alta concentração de microrganismos no biorreator. Essa alta concentração de biomassa aumenta a capacidade de degradação da matéria orgânica. Outra vantagem do MBR é a separação dos biosólidos pela filtração com membranas, de forma que aspectos limitantes, como a sedimentabilidade do lodo, não interfiram mais na eficiência do processo (GADIPELLY *et al.*, 2014).

O *fouling*, ou inscrustação, das membranas é o maior problema relacionado aos sistemas de tratamento com MBR. O *fouling* ou *biofouling*, no caso específico dos biorreatores com membranas, ocorre quando os biosólidos em suspensão, como restos de células mortas, obstruem os poros das membranas, levando à uma diminuição da eficiência de filtração (MENG *et al.*, 2017).

Estudos realizados por Radjenovic (2007) mostraram eficiências de remoção de 98,7% para SST e 90,4% para DQO total para um MBR aeróbio operado para o tratamento de efluentes farmacêuticos compostos por medicamentos analgésicos e anti-inflamatórios como ibuprofeno, diclofenaco, indometacina e paracetamol e antibióticos como ofloxacina, sulfametoxazol e eritromicina. As eficiências de remoções dos fármacos foram maiores que 80% para todos dos fármacos.

Helming (2007) utilizou um MBR aeróbio na remoção de 10 tipos diferentes de estrogênios como 17- $\alpha$ -estradiol, 17- $\beta$ -estradiol, 17- $\alpha$ -di-hidroequilina, estriol, valerato de estradiol e outros, em concentração abaixo níveis de detecção analítica. Os estrogênios estrona, etinilestradiol e venlafaxina, demonstraram ser mais resistente ao tratamento utilizando MBR, obtendo baixas eficiências de remoção.

Ng (2015) utilizou um Biorreator com Membrana Anaeróbio operando por 210 dias para tratar efluente farmacêutico contendo penicilina. O biorreator foi alimentado com efluente farmacêutico contendo concentrações de DQO de 16249 mg/L e taxa de carga orgânica de 13 kg DQO / m<sup>3</sup>.dia. Os resultados mostraram que a eficiência média de remoção de DQO foi de 60,3 % e a remoção da penicilina foi de aproximadamente 72%.

## 5.2 Processos Oxidativos Avançados

Os Processos Oxidativos Avançados (POAs) têm sido extensivamente estudados devido ao seu potencial como alternativa ou complemento aos sistemas biológicos de tratamento de efluentes, uma vez que o radical hidroxila gerado por esses processos pode levar a destruição de diferentes compostos químicos (MELO *et al.*, 2009).

Os POAs podem ser definidos como métodos de oxidação química com base na intermediação de espécies altamente reativas, como principalmente, mas não exclusivamente, os radicais hidroxila em mecanismo que levam à destruição do poluente alvo (KLAVARIOTI *et al.*, 2009). O potencial padrão de redução do radical hidroxila é  $E_0 = 2,8 \text{ V}$ , muito superior ao potencial padrão dos oxidantes convencionais.

Os radicais hidroxilas são formados a partir de oxidantes como o peróxido de hidrogênio ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ). O aumento na geração de radicais hidroxila no meio reacional pode ser induzida pela combinação dos oxidantes com irradiação ultravioleta (UV) ou pela utilização de catalisadores (GLAZE *et al.*, 1987).

Os processos oxidativos avançados podem ser divididos em sistemas homogêneos ou heterogêneos. Nos POAs homogêneos as reações ocorrem em uma única fase. Já nos POAs heterogêneos, as reações ocorrem em sistema de mais de uma fase, apresentando catalisadores sólidos.

Sob o ponto de vista operacional, os processos oxidativos avançados podem ser aplicados à degradação de resíduos farmacêuticos como pré-tratamento ou em etapas finais do processo de tratamento de efluente. Quando o efluente é parcialmente biodegradável, o POA pode ser usado como pré-tratamento do sistema biológico, visando remover a matéria orgânica recalcitrante e, assim, aumentar a biodegradabilidade e potencializar a remoção da matéria orgânica no tratamento biológico. Outra possibilidade pode ser aplicada quando o efluente é biodegradável, nesse caso, o POA pode ser utilizado após o tratamento biológico para a remoção da matéria orgânica residual que não foi removida na etapa biológica (GADIPELLY *et al.*, 2014)

Em alguns casos a utilização do POA não promove a mineralização completa dos contaminantes a CO<sub>2</sub>, havendo a formação de uma grande variedade de subprodutos de degradação, em geral, ácidos orgânicos (oxálico, tartárico, fórmico, acético). Em alguns casos há a formação de compostos que podem ser mais tóxicos que o contaminante inicial, sendo este o principal inconveniente quanto ao uso deste tipo de processo (VELLA *et al.*, 1993).

A seguir serão apresentados os POAs descritos na literatura com maior eficiência no tratamento de efluentes farmacêuticos.

### 5.2.1 Fotólise de Peróxido de Hidrogênio (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>/UV)

A fotólise do peróxido de hidrogênio ocorre sob irradiação UV gerando a quebra homolítica da molécula de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, produzindo dois radicais hidroxila para cada molécula de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (Equação 4). O H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> possui potencial padrão de redução de +1,77eV, podendo oxidar diretamente poluentes do efluente (ROSARIO-ORTIZ *et al.*, 2010).

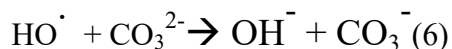
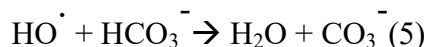


A fotólise ocorre se a energia fornecida for equivalente à energia necessária para promover os elétrons do estado fundamental para o estado excitado (MELO *et al.*, 2009).

A degradação fotolítica do poluente pode, se os compostos irradiados forem as espécies a serem degradadas, mas a ocorrência desse fenômeno é baixa devido à grande turbidez da maioria dos efluentes, geralmente só ocorrendo na superfície do efluente (ROSARIO-ORTIZ *et al.*, 2010).

A reação da fotólise do hidrogênio é dependente do pH, uma vez em meio alcalino (pH 11-12) a dissociação do H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> é favorecida. A elevação excessiva do pH pode prejudicar o processo uma vez que os radicais hidroxila podem ser consumidos por íons carbonato e bicarbonato, reduzindo a concentração de hidroxilas no meio, como pode ser observados pelas equações 5 e 6 (MELO *et al.*, 2009). A diminuição do pH para

uma faixa de 4 a 6, desloca o equilíbrio para a formação de ácido carbônico o que consequentemente reduz da concentração de carbonatos e bicarbonatos no meio reacional (ROSARIO-ORTIZ *et al.*, 2010).



Segundo Melo e colaboradores (2009), como os fármacos são encontrados em baixas concentrações em efluentes a utilização da fotólise do peróxido de hidrogênio no tratamento desses efluentes pode ser efetiva sem a necessidade de utilização de altas concentrações do peróxido.

Vogna (2004) estudou o uso da fotólise do peróxido de hidrogênio na degradação dos fármacos carbamazepina, diclofenaco e paracetamol com concentrações que variavam de 1,51 a 296 mg/L. Os resultado desse estudo mostraram eficiências de remoção de 100% para os três fármacos estudados e remoções de carbono orgânico total (COT) da ordem de 40% após tempos de reação entre 5 e 90 min.

Rosario-Ortiz e colaboradores (2010) estudaram a degradação de seis fármacos, atenolol, carbamazepina, fenitoína, meprobamato, primidona e trimetoprima, utilizando a fotólise do peróxido de hidrogênio em diferentes concentrações de  $\text{H}_2\text{O}_2$  e diferentes intensidades de UV. As seguintes concentrações de  $\text{H}_2\text{O}_2$  foram utilizadas: 2g/L, 5g/L, 10g/L, 15g/L e 20 g/L e as intensidades de UV foram de 300mJ/cm<sup>2</sup>, 500mJ/cm<sup>2</sup> e 700mJ/cm<sup>2</sup>. Os melhores resultados ocorreram com concentrações de peróxido de 20g/L e intensidade de UV em 500mJ/cm<sup>2</sup> em que a eficiência de remoção dos compostos foram: atenolol 95%, carbamazepina 92%, fenitoína 93%, meprobamato 73%, primidona 89% e trimetoprima 92%.

### 5.2.2 Fotocatálise heterogênea (TiO<sub>2</sub>/UV)

A fotocatalise heterogênea baseia-se na oxidação química de contaminantes mediada por um catalisador, o qual é ativado pela radiação UV. O catalisador mais utilizado é o TiO<sub>2</sub>, devido à sua alta foto-atividade, boa estabilidade e baixo custo (MELO *et al.*, 2009).

A oxidação dos contaminantes pode ocorrer de maneira indireta ou de maneira direta. No mecanismo direto, a irradiação do catalisador por UV irá promover um elétron a um estado eletronicamente excitado, no qual esse elétron, que se encontra na banda de valência, passa para a banda de condução gerando uma lacuna. A energia gerada por essa movimentação do elétron gera radicais hidroxila por meio da oxidação de moléculas de H<sub>2</sub>O adsorvidas na superfície do catalisador. No mecanismo direto, as moléculas de contaminante adsorvidas na superfície do catalisador são oxidadas diretamente pelo catalisador. O mecanismo de oxidação indireta dos poluentes predomina sobre o mecanismo direto devido à maior concentração de moléculas de água adsorvidas na superfície do catalisador (MELO *et al.*, 2009).

Apesar da eficiência na mineralização de inúmeras espécies químicas de relevância ambiental, existem inconvenientes de ordem prática que dificultam o uso da fotocatalise heterogênea no tratamento em larga escala, dentre as quais pode-se citar a necessidade de fontes artificiais de radiação, a dificuldade de penetração da irradiação no meio reacional e separação dos catalisadores que são utilizados na forma de finas suspensões (KUNZ *et al.*, 2002).

Jallouli e colaboradores (2017) estudaram a degradação do fármaco ibuprofeno utilizando a fotocatalise heterogênea. Um efluente farmacêutico contendo 213 mg/L de ibuprofeno inicial foi tratado utilizando diferentes concentrações de TiO<sub>2</sub>. As concentrações de TiO<sub>2</sub> utilizadas foram de 0,5g/L, 1g/L, 2g/L, 2,5g/L, 3g/L e 4 g/L. Concentrações maiores que 2 g/L de TiO<sub>2</sub> degradaram totalmente o fármaco após as 4 horas de experimento.

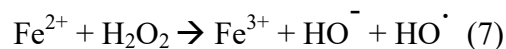
Calza e colaboradores (2006) estudaram a fotocatalise heterogênea na degradação do fármaco diclofenaco em diferentes concentrações. O TiO<sub>2</sub> também foi utilizado em diferentes concentrações como catalisador da reação. O melhor resultado foi encontrado para concentração de 500 mg/L de TiO<sub>2</sub> e 9,24 mg/L de diclofenaco inicial. Após 30 minutos de exposição a irradiação UV, a porcentagem de diclofenaco residual foi de 2,11% da concentração inicial.

Em um estudo realizado por Coleman (2004), a fotocatalise heterogênea, utilizando o catalisador TiO<sub>2</sub> foi eficiente na degradação do estrogênio 17 $\alpha$ -etinilestradiol, eliminando totalmente a atividade estrogênica após 50 minutos de tratamento.

No contexto do tratamento de compostos farmacêuticos, foi relatado que para a degradação da sulfametazina e cloranfenicol, o ZnO apresentou maior atividade catalítica que o TiO<sub>2</sub>, conseguindo total degradação dos fármacos após 60 min (KANIOU *et al.*, 2005).

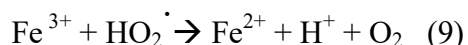
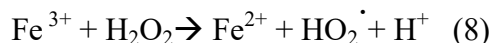
### 5.2.3 Fenton e foto-Fenton

A reação de geração de radicais hidroxilas no processo Fenton ocorre pela decomposição do peróxido de hidrogênio em presença de íons Fe(II) em meio ácido. Essa reação também gera íons Fe(III) como pode ser observado na Equação 7 (MELO *et al.*, 2009).



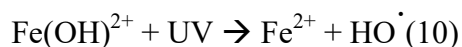
Para manter o ciclo da reação é necessário que os íons Fe(III) sejam convertidos novamente a íons Fe(II) para que o equilíbrio da Equação 7 seja deslocada para a direita, ou seja no sentido formação de radicais hidroxila. Essa conversão é realizada pela decomposição do H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> em presença do íon Fe(III) como mostram as Equações 8 e 9





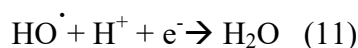
As principais vantagens do processo Fenton são sua simplicidade operacional, seu caráter homogêneo e o baixo custo dos reagentes de ferro. As maiores dificuldades relacionadas a aplicação desse processo estão ligadas às limitações do controle do pH e da formação de precipitados de hidróxido de ferro (FREITAS, 2008).

O processo Fenton pode ser combinado com irradiação UV, esse processo é chamado de foto-Fenton. A irradiação UV aumenta a formação de radicais hidroxilas, uma vez que a de degradação dos íons Fe(III) pelo UV regenera íons Fe(II) para a reação com  $\text{H}_2\text{O}_2$  (equação 7), além de produzir radicais hidroxilas adicionais como pode ser observado na Equação 10 (MELO *et al.*, 2009).



A radiação UV solar pode ser usada no processo, conseqüentemente torna-o mais atrativo do ponto de vista econômico (MELO *et al.*, 2009).

O pH é um parâmetro limitante que afeta significativamente a eficiência dos processos Fenton e foto-Fenton. Em pH acima de 3 os íons Fe(III) podem precipitar na forma de hidróxido insolúvel. Já em valores de pH abaixo de 2,5, íons  $\text{H}^+$  podem sequestrar radicais hidroxila, como pode ser observado na equação 11. Assim, a necessidade de controlar o pH entre 2,5 e 3,0 acaba sendo a maior limitação dos processos Fenton e foto-Fenton (MELO *et al.*, 2009).



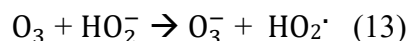
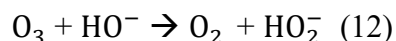
Em experimentos realizados por Arslan-alaton *et al.* (2004) utilizando foto-Fenton em pH próximo de 3 e razão de  $\text{Fe}^{2+}:\text{H}_2\text{O}_2$  em 1:20 mostraram que a penicilina foi completamente eliminada após 40 minutos de processo.

Trovó e colaboradores (2008) estudaram o processo foto-Fenton na degradação dos fármacos amoxicilina, bezafibrato, paracetamol utilizando a radiação solar. Os resultados mostraram degradação superior a 95% para todos os fármacos em intervalos de tempo de no máximo 5 min.

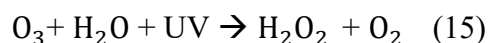
Dias (2015) realizou estudos utilizando foto-Fenton no tratamento de um efluente contendo os antibióticos sulfametazol (SMX) e trimetoprim em concentrações de 20 mg/L. A reação foi realizada em pH 2,8 e com concentrações de  $\text{Fe}^{2+}$  de aproximadamente 5 mg/L. Os resultados mostraram que a degradação dos antibióticos atingiram valores de concentração abaixo do limite de detecção.

### 5.3 Ozonização

A Ozonização pode ser utilizada como processo oxidativo de destruição de compostos farmacêuticos. O ozônio pode atuar na oxidação de contaminantes por mecanismo direto ou indireto. No mecanismo direto, a molécula de ozônio reage diretamente com o poluente alvo por ataque eletrofílico. Já o mecanismo indireto ocorre em meio alcalino, gerando radicais hidroxila que irão atuar na destruição do contaminante alvo, as reações de formação de radicais hidroxilas podem ser observadas a seguir, equações 12, 13 e 14 (MELO *et al*, 2009).



A ozonização pode ser associada com irradiação UV com o objetivo a formação de peróxido de hidrogênio. Esse peróxido de hidrogênio irá gerar mais radicais hidroxilas.



A ozonização pode ser combinada com peróxido de hidrogênio e a irradiação UV. Essa combinação aumenta a produção de radicais hidroxilas, equação 16 ,e por consequencia aumenta a eficiência da degradação dos poluentes alvo (MELO *et al*, 2009).



As maiores limitações do processo de Ozonização estão relacionadas ao alto custo de produção do ozônio e a dificuldade que envolve a dissolução do ozônio gasoso no meio reacional aquoso (MELO *et al.*, 2009).

Dantes (2008) utilizou a ozonização no tratamento de um efluente contendo de sulfametoxazol (antibiótico) 200 mg/L. Os resultados mostraram que a ozonização provou ser um método eficiente para degradar o sulfametoxazol. Após 15 min de ozonização, com doses correspondente a 0,4 g/L de ozônio, a eficiência de remoção foi de 90%.

Ternes e colaboradores (2003) utilizaram a ozonização combinado a irradiação UV e  $\text{H}_2\text{O}_2$  no tratamento de um efluente contendo dezessete fármacos, incluindo antibióticos, betabloqueadores, antiepiléticos, antiflogísticos e agentes hipolipemiantes. Os resultados mostraram remoções da maioria os fármacos abaixo dos limites de detecção analítica, após 18 min de processo com uma dose de ozônio de 10-15 mg/L. Os fármacos diatrizoato, iopamidol, ioprometo e iomeprol, mostraram eficiências de remoção abaixo 14%.

## 5.4 Vantagens e Limitações dos Sistemas Avançados

As vantagens e limitações dos sistemas avançados de remoção de compostos farmacêuticos estão apresentadas na Tabela 5.

Tabela 5– Vantagens e limitações dos sistemas avançados

Processo	Vantagens	Limitações
Biorreator com Membranas (MBR)	Adaptável aos atuais sistemas de lodo ativado e exclui a necessidade de um sedimentador	Ocorrência de <i>fouling</i> ou incrustação nas membranas
Fotólise de Peróxido de Hidrogênio (H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> /UV)	Possibilidade de utilizar radiação UV solar, possibilidade de fotólise direta do poluente, necessita de baixa concentração de H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> na degradação de fármacos	Baixo coeficiente de absorvidade do H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> , necessidade de controle do pH
Fotocatálise Heterogênea (TiO <sub>2</sub> /UV)	Proporciona a total mineralização de compostos orgânicos e tem possibilidade de utilizar radiação UV solar	Dificuldade de penetração da irradiação no meio reacional e dificuldade na separação dos catalisadores do meio reacional
Fento e foto-Fenton	Possibilidade de utilizar radiação UV solar, reagentes de baixo custo	Necessidade de controle de pH em uma faixa estreita (3,0 - 2,5)
Ozonização	Possibilidade de associar com H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> /UV	Custo alto na produção do O <sub>3</sub> e limitações da transferência de massa do O <sub>3</sub> gasoso à fase aquosa

## 5.5 Estudos de Processos Avançados Utilizados no Tratamento de Efluentes Farmacêuticos

Tecnologia usada no tratamento	Características/parâmetros do efluente	Fármacos	Eficiências de remoção	Observações	Referência
Biorreator Aeróbio com Membrana	efluente composto por medicamentos analgésicos, anti-inflamatórios e antibióticos	ibuprofeno, diclofenaco, indometacina, paracetamol, ofloxacina, sulfametoxazol e eritromicina	98,7% para SST e 90,4% para DQO e maiores que 80% para todos dos fármacos	-	Radjenovic (2007)
Biorreator Anaeróbio com Membrana	DQO = $16249 \pm 714$ mg / L , SDT = $29450 \pm 2209$ mg / L e taxa de carga orgânica de $13 \pm 0,6$ kg DQO / m <sup>3</sup> dia	penicilina	$60,3 \pm 2,8\%$ para DQO e 72% para penicilina em 210 dias de operação	-	Ng (2015)
Biorreator Aeróbio com Membrana	efluente contendo 10 tipos de estrogênios diferentes	17- $\alpha$ -estradiol, 17- $\beta$ -estradiol, 17- $\alpha$ -di-hidroequilina, estriol, valerato de estradiol, etinilestradiol e venlafaxina	aproximadamente 100% para 17- $\alpha$ -estradiol, 17- $\beta$ -estradiol, 17- $\alpha$ -di-hidroequilina, estriol e valerato de estradiol	estrona, etinilestradiol e venlafaxina demonstraram resistência ao tratamento utilizando MBR	Helming (2007)
Fotólise do peróxido de hidrogênio	efluente contendo fármacos com concentrações que variavam de 1,51 a 296 mg/L	carbamazepina, diclofenaco e paracetamol	total degradação dos fármacos e 40% para COT após tempos entre 5 e 90 min	-	Vogna (2004)
Fotólise do peróxido de hidrogênio	efluente contendo 6 fármacos diferentes	atenolol, carbamazepina, fenitoína, meprobamato, primidona e trimetoprima,	95% para atenolol ,92% para carbamazepina, 93% para fenitoína, 73% para meprobamato, 89% para primidona 89% e 92% para trimetoprima	Diferentes intensidade de UV e concentrações de H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> foram usadas, melhor resultado encontrado com 20mg/L de peróxido e 500mJ/cm <sup>2</sup> de irradiação UV	Rosario-Ortiz <i>et al.</i> (2010)
Fotocatálise Heterogênea	efluente contendo ibuprofeno com concentração de 213mg/L	ibuprofeno	Concentrações maiores que 2 g/L de TiO <sub>2</sub> degradaram totalmente o fármaco após 4 horas de experimento	Diferentes concentrações de TiO <sub>2</sub> foram utilizadas, 0,5/L; 1g/L; 2,5g/L; 3g/L e 4g/L	Jallouli <i>et al.</i> (2017)
Fotocatálise Heterogênea	efluente contendo diclofenaco	diclofenaco	remoção de aproximadamente 98% do diclofenaco após 30 minutos de tratamento	melhor resultado obtido com concentração de TiO <sub>2</sub> de 500mg/L e 9,24mg/L de diclofenaco	Calza <i>et al.</i> (2006)
Fotocatálise Heterogênea	efluente contendo o estrogênio 17- $\alpha$ -etinilestradiol	17- $\alpha$ -etinilestradiol	Total degradação após 50 minutos de tratamento	-	Coleman (2004)
Foto-Fenton	efluente contendo o antibiótico penicilina	penicilina	Total degradação da penicilina após 40 minutos de tratamento	pH próximo de 3 e razão de Fe <sup>2+</sup> :H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> em 1:20	Arslan-Alaton (2004)
Foto-Fenton	efluente contendo amoxilina, benzafrato e paracetamol	amoxilina, benzafrato e paracetamol	degradação superior a 95% para todos os fármacos em 5 minutos de tratamento	Utilização de UV solar	Trovò <i>et al.</i> (2008)
Foto-Fenton	efluente contendo sulfametoxazol e trimetoprim com concentração de 20mg/L	sulfametoxazol e trimetoprim	degradação dos antibióticos atingiram valores de concentração abaixo do limite de detecção	pH em 2,8 e concentração de Fe <sup>2+</sup> em 5 mg/L	Dias (2015)
Ozonização	efluente contendo os antibióticos sulfametoxazol com concentração de 200mg/L	sulfametoxazol	90% de remoção após 15 minutos de experimento com concentrações de 0,4 g/L de ozônio	-	Dantes (2008)
Ozonização combinado com UV e peróxido de hidrogênio	efluente contendo 17 fármacos diferentes	antibióticos, betabloqueadores, antiepiléticos, antiflogísticos e hipolímiantes	degradação atingiu valores de concentração abaixo do limite de detecção após 18 minutos de tratamento com concentrações de ozônio entre 10-15mg/L	diatrizoato, iopamidol, ioprometo e iomeprol demonstraram resistência ao tratamento	Ternes <i>et al.</i> (2003)

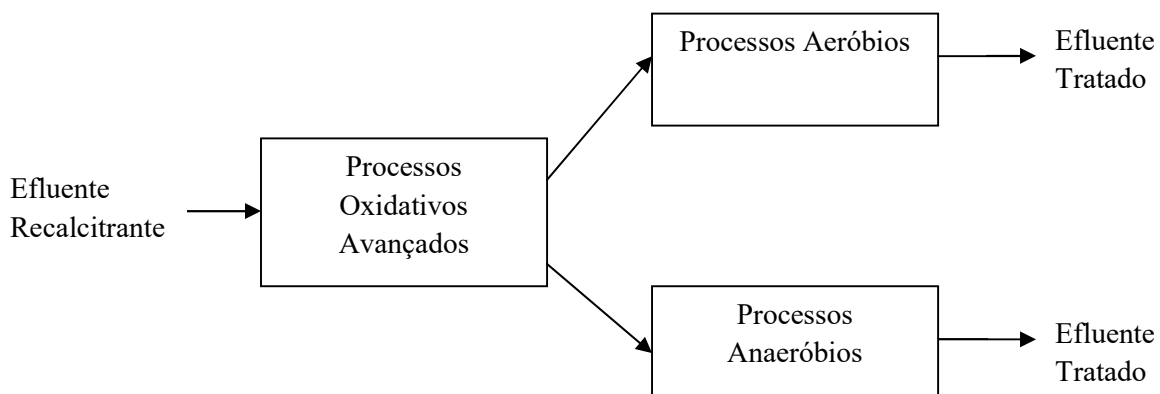
## 6. Tecnologias Híbridas

Tecnologia híbrida é a combinação de tecnologias de tratamentos de águas residuárias com a finalidade de atingir a máxima eficiência na eliminação dos contaminantes. As combinações de tecnologias são compostas por processos biológicos, físicos-químicos e processos oxidativos avançados de tratamento (GADIPELLY *et al.*, 2014).

Essas combinações de tecnologias podem ser aplicadas no tratamento de certos fármacos que não são completamente erradicados por tratamentos de estágio único. As tecnologias híbridas removem o composto farmacêutico em sua totalidade ou dentro dos limites de descarga segura (GADIPELLY *et al.*, 2014).

A tecnologia híbrida de tratamento mais comumente aplicada a efluentes farmacêuticos é composta por um estágio de pré-tratamento que compreende um POA, que remove principalmente compostos recalcitrantes. Após o pré-tratamento, o efluente possuirá biodegradabilidade melhorada podendo ser tratados de maneira mais eficaz pelos sistemas biológicos, compostos por processos aeróbios ou anaeróbios, como pode ser observado na Figura 8 (GADIPELLY *et al.*, 2014).

Figura 8 – Tecnologia híbrida composta por um POA seguido de um processo biológico

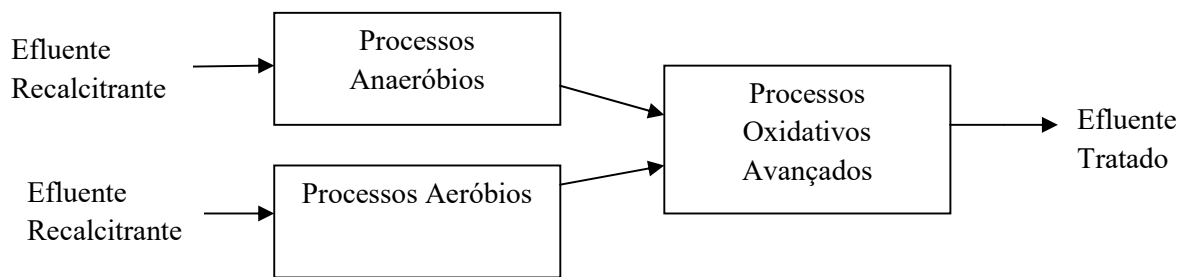


Fonte: Adaptado de Gadipelly (2014)

Uma limitação dessa combinação é a formação de compostos intermediários de maior ecotoxicidade que o poluente precursor na etapa de pré tratamento com um POA. Esses compostos intermediários podem levar à redução da eficiência de tratamento do processo biológico.

Outra possibilidade de combinação dos tratamentos é possível, como por exemplo, uma primeira etapa composta de um tratamento biológico e a etapa posterior composta por um dos POAs, como pode ser observado na Figura 9.

Figura 9 -Tecnologia híbrida composta de um processo biológico seguido de um POA



Fonte: Adaptado de Gadipelly (2014)

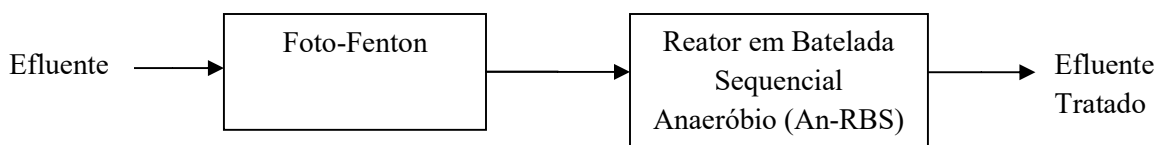
Uma desvantagem dessa combinação é a inibição causada pelos compostos farmacêuticos na etapa biológica de tratamento, gerando assim eficiências de remoções menores. Uma maneira de contornar esse problema seria a aumentar o tempo de retenção hidráulico no processo biológico.

## 6.1 Propostas de Tratamento de Efluentes Farmacêuticos

Com as informações de eficiências de remoções de fármacos que os autores obtiveram para diferentes fármacos e com as informações passadas neste trabalho, algumas rotas de tratamento de efluentes farmacêuticos foram propostas.

A primeira rota foi pensada visando melhorar a eficiência no tratamento do efluente contendo compostos farmacêuticos de difícil remoção por processos biológicos como o antibiótico sulfametoxazol. Esse composto apresentou pouca remoção quando foi tratado pelo sistema de Lodo Ativado segundo Deegan (2011). Quando o sulfametoxazol foi tratado em um Reator em Batelada Sequencial Anaeróbio (An-RBS), em um estudo realizado por Cetecioglu e colaboradores (2015), a eficiência de remoção encontrada foi próxima de 100% para concentrações menores que 10 mg/L de sulfametoxazol no efluente. Já para concentrações próximas de 40 mg/L de sulfametoxazol a eficiência de remoção diminuiu para 10%. Desta forma a primeira etapa da rota de tratamento seria composta por um POA, e teria o objetivo de mineralizar grande parte do fármaco sulfametoxazol, para que a concentração desse fármaco fosse próxima a 10 mg/L. Dias (2015) utilizou o processo de foto-Fenton no tratamento de um efluente contendo sulfametoxazol com concentração de 20 mg/L, os resultados mostraram total degradação do fármaco. Assim, a rota de tratamento seria composta pelo processo foto-Fenton como pré-tratamento, visando a máxima mineralização do antibiótico sulfametoxazol e a etapa seguinte seria composta por um processo biológico neste caso o An-RBS que teria o objetivo de degradar qualquer resquícios de sulfametoxazol que não foram mineralizados pelo foto-Fenton, essa rota de tratamento foi ilustrada na Figura 10.

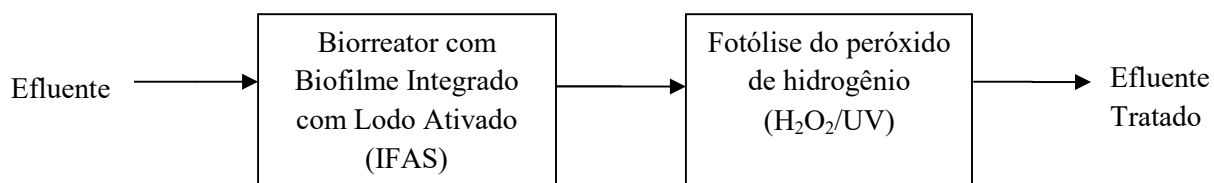
Figura 10 -Tecnologia híbrida composta de foto-Fenton seguido de um An-RBS





Uma segunda rota foi pensada na remoção total de estrogênios de efluentes farmacêutico, visto que esses compostos são extremamente danosos a animais e seres humanos, podendo levar a problemas relacionados a desregulação hormonal. O bioreator com biofilme fixo obteve boas eficiências na remoção desses compostos segundo Joss (2004), entretanto as remoções não foram totais. Por esse motivo, uma etapa de pós-tratamento utilizando a fotólise do peróxido de hidrogênio foi acoplada a esse biorreator, uma vez que a utilização da fotólise não teria custos elevados, já que as concentrações de estrogênios na etapa de pós tratamento não seriam altas, e por consequência seriam utilizadas baixas concentrações de peróxido no processo. A fotólise do peróxido de hidrogênio teria como função a degradação do estrogênio que não tivesse sido degradado na etapa biológica. Coleman (2004) obteve remoções totais do estrogênio 17- $\alpha$ -etinilestradiol utilizando a fotólise do peróxido de hidrogênio. A rota descrita foi ilustrada na Figura 11.

Figura 11 - Tecnologia híbrida composta de um Biorreator com Biofilme Integrado com Lodo Ativado (IFAS) seguido da Fotólise do peróxido de hidrogênio



## 7. Conclusões e Sugestões

Neste capítulo são destacadas as principais conclusões obtidas do levantamento realizado, bem como são apresentadas sugestões para trabalhos futuros.

- O Brasil necessita de legislações específicas relacionadas ao descarte de efluente de indústria farmacêutica, como limitações de parâmetros e o monitoramento de composto farmacêuticos.
- Os compostos sulfametoxazol e diclofenaco não apresentam boas remoções quando tratados por sistemas biológicos aeróbios. Além disso, observou-se que, com base nos dados levantados, estrogênios são passíveis de serem tratados pelos sistemas biológicos, mas necessitam de uma etapa de pós tratamento para remoção completa dos fármacos.
- Os processos biológicos anaeróbios apresentam boas eficiências de remoção quando utilizados no tratamento dos antibióticos tilosina e sulfametoxazol, quando os mesmos encontravam-se em baixa concentração.
- O Biorreator com Membranas apresenta boas eficiências de remoção de diferentes classes de fármacos, como antibióticos, anti-inflamatórios e estrogênios.
- Os processos oxidativos avançados mostram maiores eficiências de remoção do que os sistemas biológicos, atingindo, na maioria das vezes, de 90% a 100% de remoção dos fármacos alvo.
- Os POAs conseguem degradar uma vasta gama de compostos farmacêuticos, dentre eles antibióticos, anti-inflamatórios e estrogênios.

Para trabalhos futuros, sugere-se que sejam realizados teste em escala laboratorial e em escala piloto utilizando as duas rotas propostas neste documento e a análise da viabilidade econômica na implementação das tecnologias biológicas e avançadas mostrados neste trabalho.

## Referências

ADISHKUMAR, S., KANMANI, S., 2010, “Treatment of phenolic wastewaters in single baffle reactor by solar/TiO<sub>2</sub>/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> process.” *Desalinization Water Treatment* 24, 67-73.

ALMEIDA, E., ASSALIN, M. R., ROSA, M. A., DURÁN, N., 2004, “Wastewater treatment by oxidation with ozone”, 818-824.

ANKUSH, M.M. K., SHARMA, M., KHUSHBOO, P. S., DUBEY K.K., 2018 “Membrane Technologies for the Treatment of Pharmaceutical Industry”. *Water and Wastewater Treatment Technologies*, 103-116.

ANVISA, Conceitos e definições de medicamentos, ANVISA - AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2019. Disponível em <<http://portal.anvisa.gov.br/medicamentos/conceitos-e-definicoes>> . Acesso em Setembro de 2019.

ARSLAN-ALATON, I., DOGRUEL, S., 2004, “Pre-treatment of penicillin formulation effluent by advanced oxidation processes” *Journal of Hazardous Materials* 112 (1-2), 105-113.

AYDIN, S., 2016, “Enhanced biodegradation of antibiotic combinations via the sequential treatment of the sludge resulting from pharmaceutical wastewater treatment using white-rot fungi *Trametes versicolor* and *Bjerkandera adusta*”, *Applied Microbiology and Biotechnology* 100, 6491-6499.

BALBANI, A. P. S., STELZER, L. B., MONTOVANI, J. C., 2006, “Excipientes de medicamentos e as informações da bula.” *Revista Brasileira de Otorrinolaringologia* 72 (3), 400-406.

BEAUSSE, J., 2004, “Selected Drugs in Solid Matrices: a Review of Environmental Determination, Occurrence and Properties of Principal Substances”, *Trends in Analytical Chemistry* 23, 753-761.

BRASIL, Lei Nº 6.938, de 31 de agosto de 1981. Dispõe sobre a Política Nacional do Meio Ambiente, seus fins e mecanismos de formulação e aplicação, e dá outras providências. Brasília, DF, 1981.

BRASIL, Lei Nº 7.735, de 22 de fevereiro de 1989. Dispõe sobre a extinção de órgão e de entidade autárquica, cria o Instituto Brasileiro do Meio Ambiente e dos Recursos Naturais Renováveis e dá outras providências. Brasília, DF, 1989.

BRASIL, Lei Nº 9.605, de 12 de fevereiro de 1998. Dispõe sobre as sanções penais e administrativas derivadas de condutas e atividades lesivas ao meio ambiente, e dá outras providências. Brasília, DF, 1998.

BRASIL, Resolução CONAMA Nº 357/2005 de 17 de março de 2005. Dispõe sobre a classificação dos corpos de água e diretrizes ambientais para o seu enquadramento, bem como estabelece as condições e padrões de lançamento de efluentes, e dá outras providências. Brasília, DF, 2005.

BRASIL, Resolução Nº 430, de 13 de maio de 2011. Dispõe sobre as condições e padrões de lançamento de efluentes, complementa e altera a Resolução no 357, de 17 de março de 2005, do Conselho Nacional do Meio Ambiente-CONAMA. Brasília, DF, 2011.

CETECIOGLU, Z., INCE, B., GROS, M., RODRIGUEZ-MOZAZ, S.M BARCELÓ, D., INCE, O.M ORHON, D., 2015, “Biodegradation and reversible inhibitory impact of sulfamethoxazol on the utilization of volatile fatty acids during anaerobic treatment of pharmaceutical industry wastewater”. *Science of Total Environment* 536, 667-674.

CHEN, Z., WANG, Y., Li, K., ZHOU, H., 2014, “Effects of increasing organic loading rate on performance and microbial community shift of an up-flow anaerobic sludge blanket reactor treating diluted pharmaceutical wastewater”, *Journal of Bioscience and Bioengineering* 118, 284–288.

CHEN, Z., WANG, H., CHEN, Z., REN, N., WANG, A., SHI, Y., LI, X., 2011, “Performance and model of a full scale up-flow anaerobic sludge blanket (UASB) to treat the pharmaceutical wastewater containing 6-APA and amoxicillin”, *Journal of Hazardous Materials* 185, 905–913.

COM – Committee on the Environment, “Public Health and Consumer Policy of the European Parliament on the Commission Communication to the Council and European Parliament on the Community Strategy for Endocrine Disrupters”, 2003.

DALRYMPLE, O. K., YEH, D. H., TROTZ, M. A. , 2007, “Removing pharmaceuticals and endocrine disrupting compounds from wastewater by photocatalysis”. *Journal of Chemical Technology & Biotechnology* 82, 121-134.

DEEGAN, A. M., SHAIK, B., NOLAN, K., URELL, K., OELGEMOLLER, M., TOBIN, J., MORRISSEY, A., 2011, ”Treatment options for wastewater effluents from pharmaceutical companies”.

DIAS, I. N., 2015, “Degradação de Fluoreno, Sulfametoxazol e Trimetoprima por Fotocatálise, Foto-Fenton e Foto-Fenton mediado por Complexos de Ferrioxalato Utilizando Radiação Solar Natural e Artificial”. Dissertação D. Sc., UFRJ/COPPE, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

EEA, European Environmental Agency, Strategic approach to pharmaceuticals in the environment, 2019. Disponível em < <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?qid=1552310298826&uri=COM:2019:128:FIN> >

EEA, European Environmental Agency, Water Framework Directive, 2000. Disponível em <[https://ec.europa.eu/environment/water/water-framework/index\\_en.html](https://ec.europa.eu/environment/water/water-framework/index_en.html)>

EERTMANS, F., DHOOGHE, W., STUYVAERT, S., *et al.*, 2003, “Endocrine Disruptors: Effectson Male Fertility and Screening Tools for their Assessment”. *Toxicology in Vitro* 17, 515-524.

FATEHIFAR, M., BORGHEI, S.M., EKHLASIAN, A., 2018, “Application of biofilm reactor in the removal of pharmaceutical compounds (diclofenac and ibuprofen)”, *Journal of Environmental Chemical Engineering* 6, 5530-5535.

GADIPELLY, C.; PÉREZ-GONZÁLEZ, A.; YADAV, G. D.; ORTIZ, I.; IBÁÑEZ, R.; RATHOD, V. K.; MARATHE, K. V., 2014, “Pharmaceutical Industry Wastewater: Review of the Technologies for Water Treatment and Reuse”. *Industrial & Engineering Chemistry Research* 53, 11571-11592.

GLAZE, W.H., KANG, J.W. and CHAPIN, D.H. , 1987, “The Chemistry of Water Treatment Processes Involving Ozone, Hydrogen Peroxide and Ultraviolet Radiation”. *Ozone: Science & Engineering* 9, 335-352.

GUPTA, R., SATI, B., GUPTA, A., 2018, “Treatment and Recycling of Wastewater from Pharmaceutical Industry”, *Advances in Biological Treatment of Industrial Wastewater and their Recycling for a Sustainable Future*, 267-302.

HASAN, H., SHEIKH, S. R., AL-ATTABI, A. W. N., NASH, D. A. H., *et al.* 2016, "Removal of ibuprofen, ketoprofen, COD and nitrogen compounds from pharmaceutical wastewater using aerobic suspension-sequencing batch reactor".

HELMING, E. G., FETTING, J. D., CORDONE, L., SCHOENBERG, T. H., DEMARCO, M. J., SURI, P. S., 2005, "API removal from pharmaceutical manufacturing wastewater: Results of process development, pilot testing, and scale-up". *Water Environment Federation's Annual Technical Exhibition and Conference* 78, 207–226.

JI, J.Y., XING, Y.J., MA, Z.T., ZHANG, M., ZHENG, P., 2013, "Acute toxicity of pharmaceutical wastewaters containing antibiotics to anaerobic digestion treatment". *Chemosphere* 91, 1094–1098.

JIMÉNEZ-GONZÁLEZ, C., POECHLAUER, P., BROXTERMAN, Q. B., YANG, B. S., ENDE D. J., BAIRD J., *et al.*, 2011, "Key Green Engineering Research Areas for Sustainable Manufacturing: A Perspective from Pharmaceutical and Fine Chemicals Manufacturers". *Organic Process Research & Development* 15 (4), 900-911.

JØRGENSEN, S., HALLING-SØRENSEN, B., 2000, "Drugs in the Environment". *Chemosphere* 40, 691-699.

JOSS, A., ANDERSEN, H., TERNES, T., RICHLE, P.R., SIEGRIST, H., 2004, "Removal of estrogens in municipal wastewater treatment under aerobic and anaerobic conditions: Consequences for plant optimization". *Environmental Science & Technology* 38, 3047-3055.

JOSS, A., KELLER, E., ALDER, A., GOBEL, A., MCARDELL, C., TERNES, T., SIEGRIST, H., 2005, "Removal of pharmaceuticals and fragrances in biological wastewater treatment". *Water Research* 39 (14), 3139-3152.

KESSLER, R., 2010, "Pharmaceutical factories as a source of drugs in water". *Environmental Health Perspective* 118, 383-395.

KLAVARIOTI, M., MANTZAVINOS, D., KASSINOS, D., 2009, "Removal of residual pharmaceuticals from aqueous systems by advanced oxidation processes". *Environment International* 35, 402-417.

LARSSON, D. G. J., 2014, "Pollution from drug manufacturing: review and perspectives".

MARANGHI, F., RESCIA, M., MACRÌC, C., *et al.*, 2007, “Lindane may modulate the female reproductive development through the interaction with EB- $\beta$ : an in vivo – in vitro approach”. *Chemico-Biological Interactions* 169, 1-14.

MARTINS, A. C. O., 2009, “Processo Oxidativo Avançado UV/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> na oxidação da carbamazepina: Avaliação por ensaios respirométricos e ecotoxicológicos”, Dissertação M. Sc., UNICAMP, Campinas, SP, Brasil.

MELO, S. A. S., TROVÓ, A. G., BAUTITZ, I. R., *et al.*, 2009, “Degradation of Residual Pharmaceuticals by Advanced Oxidation Processes”, *Química Nova* 32 (1), 188-197.

MOMPELAT, S., LE BOT, B., THOMAS, O., 2009, “Occurrence and fate of pharmaceutical products and by-products, from resource to drinking water”, *Environment International* 35, 803–814.

METCALF & EDDY, 2003, “Wastewater engineering: treatment and reuse”. New York: McGraw-Hill.

NETTO, E. R., 2002, “O gerenciamento ambiental na indústria: prevenção da poluição e redução de resíduos. O caso da indústria farmacêutica.”.

NG, K.K., SHI, X., NG, H.Y., 2015, “Evaluation of system performance and microbial communities of a bioaugmented anaerobic membrane bioreactor treating pharmaceutical wastewater”. *Water Research* 81, 311–324.

OAKS, J. L., GILBERT, M., VIRANI, M. Z., WATSON, R. T., METEYER, C. U., RIDEOUT, B. A., SHIVAPRASAD, H. L., AHMED S., JAMSHED, M., CHAUDHRY, I., *et al.*, 2005, “Diclofenac residues as the cause of vulture population decline”. *Nature* 427.

RADJENOVIC, J., PETROVIC, M.; BARCELÓ, D., 2007, “Analysis of pharmaceuticals in wastewater and removal using a membrane bioreactor”. *Analytical and Bioanalytical Chemistry* 387, 1365–1377.

SANT’ANNA, G. L. JR., 2013, “Tratamento Biológico de Efluentes Fundamentos e Aplicações”, 2ª edição, Rio de Janeiro.

SANTOS, L. H., ARAUJO, A. N., FACHINI, A., *et al.*, 2010, “Ecotoxicological aspects related to the presence of pharmaceuticals in the aquatic environment”. *Journal of Hazardous Materials* 175, 45–95.



SARMAH, A. K., MEYER, M. T., BOXALL, A. B. A., 2006, "A Global Perspective on the use, sales, exposure pathways, occurrence, fate and effects of veterinary antibiotics in the environmental". *Chemosphere* 65, 725-759.

SCHUSTER, A., HADRICHS, C., KUMMERER, K., 2008, "Flows of active pharmaceutical ingredients originating from health care practices on a local, regional, and nation wide level in Germany. Is hospital effluent treatment an effective approach for risk reduction?", *Water, Air, & Soil Pollution* 8, 457-471.

SIEGRIST, H., TERNES, T.A., JOSS, A., 2004, "Scrutinizing pharmaceuticals and personal care products in wastewater treatment". *Environmental Science & Technology* 38, 392-399.

SEGURA, P. A., FRANCOIS, M., GAGNON, C., *et al.*, 2009, "Review of the occurrence of anti-infectives in contaminated wastewaters and natural and drinking waters". *Environmental Health Perspectives* 117, 675-684.

SHI, X., LEONG, K.Y., Ng, H.Y., 2017, "Anaerobic treatment of pharmaceutical wastewater: A critical review". *Bioresource Technology* 245, 1238-1244.

SHIVAPRASAD, R. S., BALASUBRAMANIAN, A., SURESH, B., 2011, "Sequencing batch reactor as an efficient alternative to wastewater treatment: A model from pharmaceutical industries". *Nature Environment and Pollution Technology* 10, 167-172.

SWAN, S. H., 2008, "Environmental phthalate exposure in relation to reproductive outcomes and other health endpoints in humans". *Environmental Research* 108, 177-184.

TEKIN, H., BILKAY, O., ARABERK, S. S., BALTA, T. H., CERIBASI, I. H., SANIN, F. D., DILEK, F. B., YETIS, U., 2006, "Use of Fenton oxidation to improve the biodegradability of a pharmaceutical wastewater". *Journal of Hazardous Materials* 136, 258-265.

TERNES, T., STUBER, J., HERRMANN, N., MCDOWELL, D., RIED, A., KAMPMANN, M., TEISER, B., 2003, "Ozonation: a tool for removal of pharmaceuticals, contrast media and musk fragrances from wastewater", *Water Research* 37(8), 1976-1982.

THIELE-BRUHN, S., 2003, “Pharmaceutical antibiotic compounds in soils – A Review”, *Journal of Plant Nutrition and Soil Science* 166 (2), 145-167.

USEPA, United States Environmental Protection Agency, “Pharmaceutical Manufacturing Effluent Guidelines Documents”, 2006. Disponível em <<https://www.epa.gov/eg/pharmaceutical-manufacturing-effluent-guidelines-documents>>, acesso em Setembro de 2019.

VELLA, P.A., MUNDER, J.A., 1993, “Emerging technologies in hazardous waste management III” eds.; American Chemical Society: Washington, cap. 5.